



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Agropecuarias

Maestría en Medicina Canina y Felina

“Osmolaridad de la película lagrimal y test de Schirmer en el diagnóstico de Queratoconjuntivitis seca en perros (*Canis lupus familiaris*) en relación a su condición sexual”

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Magíster en Medicina Canina y Felina

Autora:

María Gabriela Mejía Freire

CI:010419116-8

happydog_vet@hotmail.com

Directora:

Dra. Jenny Zoraida Idrovo Ortiz Mg. Sc.

CI: 030118772-0

Cuenca, Ecuador

10-febrero-2020



RESUMEN

La Queratoconjuntivitis seca es una de las enfermedades del globo ocular más comunes en perros, provocada por una inadecuada producción lagrimal, limitando su calidad y favoreciendo la pérdida de la visión. El objetivo de esta investigación fue determinar la relación de la Queratoconjuntivitis seca en perros según su sexo y condición sexual, mediante la relación de producción lagrimal y calidad lagrimal. Se utilizaron 48 perros entre 1 y 5 años, divididos en 2 grupos según su sexo (macho/hembras) y estos en subgrupos por su condición sexual (enteros/castrados). Para el diagnóstico se empleó el Test de Schirmer 1 para la medición de cantidad lagrimal y la Osmolaridad para determinación de la calidad lagrimal. En el diseño experimental se empleó un ANOVA para determinar la homogeneidad de varianzas y se establecieron rangos según la gravedad para los dos métodos de diagnóstico, se emplearon relaciones categóricas mediante tablas de contingencia y la prueba de Chi cuadrado para establecer la presencia de diferencias significativas. Concluyendo que los niveles de Schirmer entre perros enteros y castrados sin consideración de sexo ($18,93 \text{ mm/min} \pm 5,46$) no presentó diferencia significativa ($p < 0,05$), mientras que para la osmolaridad entre perros enteros y castrados ($325,75 \pm 23,01 \text{ mOsm/L}$) si presentaron diferencias significativas ($p > 0,05$); y se determinó que, según el sexo, los machos presentaron variación en los niveles de osmolaridad en comparación con los enteros ($333,92 \pm 4,71$) y castrados ($317,56 \pm 4,14$), y se demostró que no presentó significancia en relación a calidad de lágrima con el Test de Schirmer 1.

Palabras clave: Osmolaridad. Schirmer. Globo ocular. Queratoconjuntivitis seca. Castrados. No castrados.



ABSTRACT

Keratoconjunctivitis sicca is one of the most common eyeball diseases in dogs, caused by inadequate tear production, limiting its quality and favouring vision loss. The objective of this research was to determine the relationship of keratoconjunctivitis sicca in dogs according to their sex and sexual condition, through the relationship of tear production and tear quality. 48 dogs between 1 and 5 years old were used, divided into 2 groups according to their sex (male / female) and these in subgroups by their sexual condition (intact / neutered). For the diagnosis, the Schirmer 1 Test was used for the measurement of tear quantity and the Osmolarity for the determination of tear quality. In the experimental design, an ANOVA was used to determine the homogeneity of variances and ranges were established according to severity for the two diagnostic methods. Categorical relationships were used using contingency tables and the Chi-square test to establish the presence of significant differences. Concluding that Schirmer levels between intact and neutered dogs without regard to sex ($18.93 \text{ mm / min} \pm 5.46$) did not show a significant difference ($p < 0.05$), while for osmolarity between intact and neutered dogs ($325.75 \pm 23.01 \text{ mOsm / L}$) they presented significant differences ($p > 0.05$); and it was determined that, according to sex, males presented variation in osmolarity levels compared to intact (333.92 ± 4.71) and neutered (317.56 ± 4.14), and it was shown that in relation to tear quality, with the Schirmer Test 1 it presented no significance.

Keywords: Osmolarity. Schirmer test. Eyeball. Keratoconjunctivitis sicca. Neutered. Intact.



INDICE

ABSTRACT	3
LISTA DE TABLAS	8
AGRADECIMIENTOS	12
DEDICATORIA	13
I. INTRODUCCIÓN	14
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	15
2.1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL GLOBO OCULAR.	15
2.1.1. ÓRBITA	15
2.1.2. MUSCULATURA.....	16
2.1.3. PÁRPADOS.....	18
2.1.4. CONJUNTIVA.....	18
2.1.5. TERCER PÁRPADO.....	20
2.1.6. SISTEMA LAGRIMAL	21
2.1.7. CÓRNEA	25
2.1.8. ESCLERÓTICA.....	26
2.1.9. CRISTALINO	27
2.1.10. ÚVEA.....	27
2.1.11. HUMOR VÍTREO.....	28
2.1.12. RETINA	28
2.1.13. TAPETUM	29
2.2. QUERATOCONJUNTIVITIS SECA (QCS).....	30
2.2.1. ETIOLOGÍA.....	30
2.2.2. DIAGNÓSTICO.....	35
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	41



3.1. MATERIALES.....	41
3.1.1. RECURSOS BIOLÓGICOS.....	41
3.1.2. MATERIALES DE CAMPO.....	41
3.2. LOCALIZACIÓN.....	41
3.3. CARACTERIZACIÓN DE LA UNIDAD DE ANÁLISIS.....	42
3.4. METODOLOGÍA.....	43
3.4.2. MUESTRA Y SELECCIÓN DE PACIENTES.....	43
3.4.3. TEST DE SCHIRMER.....	43
3.4.4. TEST DE OSMOLARIDAD.....	43
3.4.5. VARIABLES A EVALUAR.....	43
3.5. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	44
IV. RESULTADOS.....	45
4.1. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS PARA EL TEST DE SCHIRMER.....	45
4.1.1. PACIENTES CON CONDICIÓN SEXUAL: ENTEROS.....	45
4.1.2. PACIENTES CON CONDICIÓN SEXUAL: CASTRADOS.....	47
4.1.3. PACIENTES POR SEXO: MACHOS.....	49
4.1.4. PACIENTES POR SEXO: HEMBRAS.....	51
4.2. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS PARA EL TEST DE OSMOLARIDAD.....	53
4.2.1. PACIENTES CON CONDICIÓN SEXUAL: ENTEROS.....	53
4.2.2. PACIENTES CON CONDICIÓN SEXUAL: CASTRADOS.....	55
4.2.3. PACIENTES POR SEXO: MACHOS.....	57
4.2.4. PACIENTES POR SEXO: HEMBRAS.....	59
4.3. RELACIÓN ENTRE TEST DE SCHIRMER Y OSMOLARIDAD.....	61
4.3.1. PACIENTES MACHOS CON CONDICIÓN SEXUAL: ENTEROS.....	61
4.3.2. PACIENTES MACHOS CON CONDICIÓN SEXUAL: CASTRADOS ...	62
V. BIBLIOGRAFÍA.....	74



LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico :1 Divisiones de la fascia orbital.....	16
Gráfico 2: Disposición de los músculos orbitales de los animales domésticos.....	17
Gráfico 3: Aspecto externo del ojo canino que representa las estructuras anexas .	20
Gráfico 4: Esquema anatómico del ojo canino	21
Gráfico 5: A: Capas de la película lagrimal precorneal B: Mecanismos de ruptura de la película lagrimal.....	25
Gráfico 6: Capas de la córnea.....	26
Gráfico 7: Capas de la retina.....	29
Gráfico 8: Ubicación geográfica de la Clínica Veterinaria Santa Bárbara.	42
Gráfico 9: Niveles de Schirmer (mm/min) según el sexo.....	45
Gráfico 10: Tabla cruzada por niveles de Schirmer en animales enteros según el sexo	46
Gráfico 11: Niveles de Schirmer (mm/min) según el sexo (Machos/Hembras) en animales castrados.....	47
Gráfico 12: Tabla cruzada de niveles de Schirmer según el sexo en animales castrados	48
Gráfico 13: Niveles de Schirmer (mm/min) en machos según la condición sexual (enteros/castrados).....	49
Gráfico 14: Tabla cruzada de niveles de Schirmer en hembras según su condición sexual	50
Gráfico 15: Niveles de Shirmer (mm/min) en hembras según la condición sexual (enteros/castrados).....	51
Gráfico 16: Tabla cruzada de niveles de Schirmer en hembras según su condición sexual	52
Gráfico 17: Niveles de Osmolaridad (mOsm/L) en animales enteros según el sexo (Machos/Hembras)	53



Gráfico 18: Tabla cruzada de niveles de Osmolaridad por el sexo en animales enteros	54
Gráfico 19: Niveles de Osmolaridad (mOsm/L) en animales castrados según el sexo (Machos/Hembras)	55
Gráfico 20: Tabla cruzada de niveles de Osmolaridad por sexo en animales castrados	56
Gráfico 21: Niveles de Osmolaridad (mOsm/L) según la condición sexual (enteros/castrados) en machos,	57
Gráfico 22: Tabla cruzada de niveles de Osmolaridad según la condición sexual en machos	58
Gráfico 23: Niveles de Osmolaridad (mOsm/L) en hembras según la condición sexual (enteros/castrados)	59
Gráfico 24: Tabla cruzada de niveles de Osmolaridad según la condición sexual .	60
Gráfico 25: Tabla cruzada Niveles de Osmolaridad y Niveles de Schirmer	61
Gráfico 26: Tabla cruzada Niveles de Osmolaridad y Niveles de Schirmer	63



LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Tabla de Chi-cuadrado.....	46
Tabla 2: Tabla cruzada de niveles de Schirmer según el sexo en animales castrados	47
Tabla 3: Tabla de Chi-cuadrado.....	48
Tabla 4: Tabla cruzada de niveles en hembras según su condición sexual	49
Tabla 5: Tabla de Chi-cuadrado.....	50
Tabla 6: Tabla cruzada de niveles de Schirmer en hembras según su condición sexual	51
Tabla 7: Tabla de Chi-cuadrado.....	52
Tabla 8: Tabla cruzada de niveles de Osmolaridad por el sexo en animales enteros	53
Tabla 9: Tabla de Chi-cuadrado.....	54
Tabla 10: Tabla cruzada de niveles de Osmolaridad por sexo en animales castrados	55
Tabla 11: Tabla de Chi-cuadrado.....	56
Tabla 12: Tabla cruzada de niveles de Osmolaridad según la condición sexual en machos	57
Tabla 13: Tabla de Chi-cuadrado.....	58
Tabla 14: Tabla cruzada de niveles de Osmolaridad según la condición sexual	59
Tabla 15: Tabla de Chi-cuadrado.....	60
Tabla 16: Tabla cruzada Niveles de Osmolaridad y Niveles de Schirmer.....	61
Tabla 17: Tabla de Chi-cuadrado.....	62
Tabla 18: Tabla cruzada Niveles de Osmolaridad y Niveles de Schirmer.....	62
Tabla 19: Tabla de Chi-cuadrado.....	63



ABREVIATURAS Y SIMBOLOGIA

mOsm/L: Miliosmoles

L: Litros

QCS: Queratoconjuntivitis seca

SUS: Sensores de un solo uso

LCD: Pantalla de cristal líquido

STT-1: Test de Schirmer 1

STT-2: Test de Schirmer 2

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

María Gabriela Mejía Freire, en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Osmolaridad de la película lagrimal y test de Schirmer en el diagnóstico de Queratoconjuntivitis seca en perros (*Canis lupus familiaris*) en relación a su condición sexual", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 10 de Febrero de 2020



María Gabriela Mejía Freire

010419116-8



Cláusula de Propiedad Intelectual

María Gabriela Mejía Freire, autora del trabajo de titulación "Osmolaridad de la película lagrimal y test de Schirmer en el diagnóstico de Queratoconjuntivitis seca en perros (*Canis lupus familiaris*) en relación a su condición sexual", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 10 de Febrero de 2020

María Gabriela Mejía Freire

010419116-8



AGRADECIMIENTOS

A mi familia por ser mi sostén incondicional, a todos los maestros que nos compartieron sus conocimientos, a mi directora Dra. Jenny Idrovo Mg.Sc. y al Dr. Fredi Carpio Mg.Sc. por su ayuda en la realización de esta investigación. Al Dr. Oswaldo Martínez y a todo el equipo de Clínica Veterinaria Santa Bárbara, gracias por su valioso apoyo y por permitirme realizar este estudio en su prestigioso centro veterinario.

María Gabriela Mejía Freire



DEDICATORIA

A Dios, a mi hijo Mathías, a mis padres: César y Abigaíl
a mis hermanos: Sarita y Santiago, a mi familia, sin
ustedes hubiese sido imposible llegar a la exitosa
culminación de esta etapa en mi vida.

Josué, gracias por tu amor, paciencia y valioso apoyo.

María Gabriela Mejía Freire



I. INTRODUCCIÓN

La Queratoconjuntivitis seca (QCS) es una de las patologías oculares más comunes en la práctica diaria veterinaria (Williams, 2008), manifestándose con alteración de la superficie ocular, signos que por sí solos no son confiables para el diagnóstico, como secreción mucoide, hiperemia conjuntival, superficie ocular sin brillo y en casos crónicos más graves vascularización corneal, queratinización y úlceras corneales (Best, Hendrix, Acvo, Ward, & Acvo, 2014).

Best, et al. (2014), han demostrado que la QCS puede deberse a factores de predisposición no estudiados todavía en Medicina veterinaria, los cuales generan una alteración en la producción (cantidad) y en la calidad lagrimal. Uno no de estos es el sexo (machos/hembras), regulado por las hormonas sexuales como son los estrógenos y andrógenos.

Existen varios métodos para evaluar la cantidad y la calidad de la película lagrimal precorneal como el test de Schirmer 1 y 2, Tiempo de Ruptura de la Lágrima Precorneal, rosa de Bengala, verde lisamina, entre otros; pero ninguno nos brinda un diagnóstico preciso, sobre todo cuando no hay signos clínicos evidentes (Tardón, 2016).

Con los avances de la tecnología, la medición de la osmolaridad de la película lagrimal precorneal es una prueba con la suficiente sensibilidad y especificidad, que nos ofrece un diagnóstico temprano de la QCS, en donde podremos instaurar un tratamiento efectivo e individualizado, siempre prevaleciendo la integridad de la córnea y su correcto funcionamiento (Michael Lemp et al., 2011).

Por varios años se ha estudiado la osmolaridad de la película lagrimal precorneal y es la única prueba sensible y específica en la detección de Queratoconjuntivitis seca u ojo seco (DED) en personas (Gilbard et al., 1978), donde la osmolaridad puede incrementarse por una reducción de la producción (cantidad) de las lágrimas o por un aumento de la evaporación (calidad), que refleja una concentración de electrolitos en la superficie ocular (Barabino, Chen, & Dana, 2004).

En la actualidad, el análisis de lágrimas se realiza con volúmenes bajos de fluidos, lo cual es importante en animales con ojo seco, con equipos fáciles de usar y de transportar como lo es el I-PEN® (Stahl, Willcox, & Fiona, 2012).



II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL GLOBO OCULAR.

2.1.1. ÓRBITA

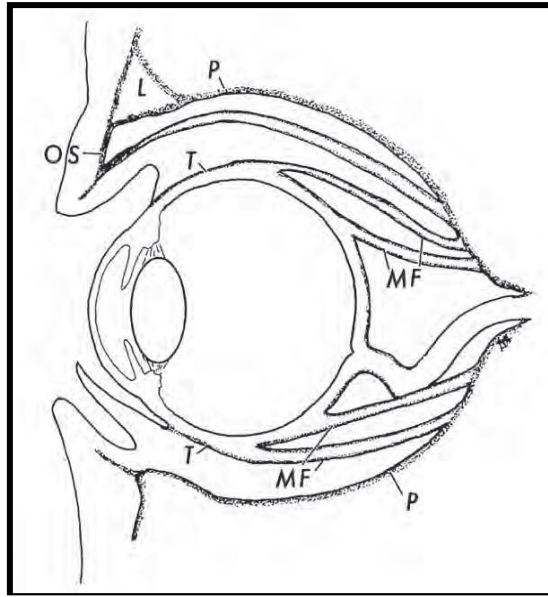
La órbita es una estructura anatómica cuya función está en separar el ojo de la cavidad craneal, al mismo tiempo lo protege y le brinda múltiples canales por los cuales pasan venas, arterias y nervios indispensables para la función ocular (Gelatt, 2013).

La órbita, según Koning & Liebich (2011), se encuentra conformada por varias estructuras óseas como los huesos frontal, palatino, lagrimal, maxilar, cigomático y preesfenoides. La estructura orbitaria ósea está incompleta en la región superior del temporal, donde se encuentra sujeta por el ligamento orbital, contiguo con una vaina de tejido conectivo fibroelástico que abarca el proceso frontal del hueso cigomático y el proceso cigomático del hueso frontal.

2.1.1.1. Fascia Orbital

La fascia orbital para Robert & Simon (2009), corresponde a una estructura cuya función es revestir con tejido conectivo delgado y resistente, todas las estructuras dentro de la órbita.

La periórbita es una membrana fibrosa de forma cónica que recubre la órbita y encierra el globo ocular con sus músculos, vasos sanguíneos y nervios. Su vértice está a la salida del nervio óptico. En este punto continúa con la vaina dural del nervio óptico; en la órbita es delgada y se adhiere firmemente a los huesos orbitales y forma su periostio (Sisson & Grossman, 2001).

Gráfico :1 Divisiones de la fascia orbital

Fuente: (Gelatt, 2013); MF, fascia muscular; P, periórbita; OS, tabique orbital; T, la cápsula de Tenon.

Las tres láminas de fascia orbital según Gelatt (2013), están separadas por condensaciones de tejido adiposo, que llenan el espacio muerto en la órbita y actúan como un cojín protector para el ojo.

2.1.2. MUSCULATURA

2.1.2.1. Estructura Palpebral

El músculo orbicular para Turner (2010), se encuentra ubicado en el plano anterior rodeando la hendidura palpebral, posteriormente se une a la órbita a través de la fascia, y lateralmente con el músculo retractor ocular del ángulo lateral.

La contracción del músculo orbicular provoca el cierre de los párpados y la apertura se da por la relajación del mismo, pero también por la contracción del músculo elevador del párpado superior (Gelatt, 2013).

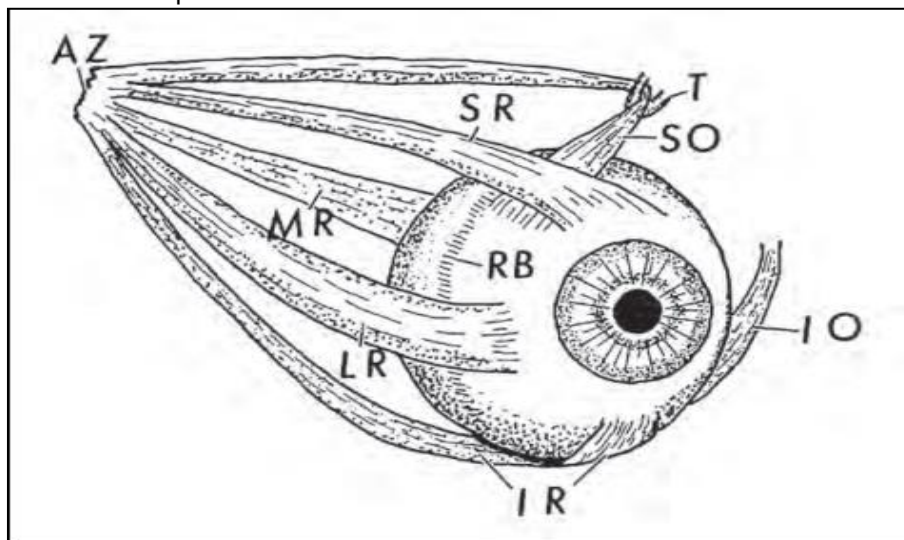
2.1.2.1. Estructura Bulbar

(Robert & Simon, 2009) describen cuatro músculos rectos divididos en dorsal, ventral, medial y lateral, que se originan en el ápice orbital (el anillo de Zinn) y se insertan, en el perro, aproximadamente 5 mm por detrás del limbo medialmente, 6 mm ventralmente, 7 mm dorsalmente y 9 mm lateralmente.

El oblicuo dorsal (superior) se origina en el ápice orbital medial y continúa hacia adelante dorsomedialmente para pasar a través de una tróclea ubicada cerca del canto medial. Luego gira pasando dorsolateralmente al globo. El oblicuo ventral se origina en el margen anterolateral del hueso palatino en la pared orbitaria medial y pasa por debajo del ojo, cruzando el tendón del recto ventral (Sisson & Grossman, 2001).

Según Koning & Liebich (2011), los músculos dorsal, ventral y medial, así como los músculos oblicuos ventrales están inervados por el nervio oculomotor III, mientras que los músculos rectos laterales y retractor oculi están inervados por el nervio abducens VI y el músculo oblicuo dorsal por el nervio troclear.

Gráfico 2: Disposición de los músculos orbitales de los animales domésticos.



Fuente: (Prince, J.H., et al. 1960); AZ, anillo de Zinn; IO, músculo oblicuo inferior; IR, músculo recto inferior; LR, músculo recto lateral; RB, retractor de bulbos musculares; SO, músculo oblicuo superior; SR, músculo recto superior



2.1.3. PÁRPADOS

Gelatt & Plummer (2017), describen a los párpados como pliegues de piel superiores e inferiores que continúan con la piel facial; los bordes libres de los párpados superior e inferior se unen para formar el canto lateral y medial, el ligamento medial se inserta en el periostio de los huesos nasales, mientras que lateralmente se inserta en la fascia temporal y los huesos asociados con la órbita lateral.

Para Turner (2010), los párpados descansan sobre el globo, con los párpados superior e inferior uniéndose lateralmente en el canto lateral y medialmente en el canto medial.

Leite & Oliveira (2013), manifiestan que los párpados forman la barrera inicial para evitar el daño mecánico al ojo, además de distribuir la película lagrimal y, a través de las glándulas meibomianas, proporcionar una secreción oleosa que retrasa la evaporación de las lágrimas.

Gelatt (2013), describe que los párpados están conformados por una capa externa de piel delgada y flexible, una pequeña cantidad de tejido conectivo laxo que contiene glándulas sudoríparas modificadas y las fibras circunferenciales del músculo orbicular del ojo (inervadas por ramas del nervio facial) además de tejido conectivo fibroso más rígido de la placa tarsal, fibras radiales del elevador palpebral superior (inervado por el nervio oculomotor) y de Müller (inervación simpática a través de ramas del nervio trigémino) y la conjuntiva palpebral que contiene células caliciformes.

2.1.4. CONJUNTIVA

La conjuntiva es una membrana mucosa que cubre el globo entre el fórnix y la córnea, el tercer párpado y la superficie interna de los párpados, sobre la superficie del globo; la conjuntiva se mezcla con la cápsula de Tenon, que se adhiere firmemente al limbo; la conjuntiva es un tejido altamente vascularizado y delicado que contiene muchas células caliciformes secretoras de moco (Robert & Simon, 2009).



A medida que la conjuntiva se refleja en el globo, Turner (2010) menciona que se denomina conjuntiva bulbar y se vuelve continua con los epitelios limbal y corneal, la unión entre la conjuntiva palpebral y bulbar forma el fórnix.

Gelatt & Plummer (2017), citan que la vascularización y la movilidad pueden utilizarse en beneficio del cirujano para realizar injertos para cubrir defectos corneales.

Según Gould, Mclellan, & Gould (2002), describieron que la conjuntiva es un sitio de localización de linfocitos, y proporciona un reservorio de células inmunocompetentes para el globo, desempeñando un papel importante en las respuestas inflamatorias de la córnea avascular, dividiéndose en conjuntiva palpebral marginal, tarsal y orbitaria.

2.1.4.1. Conjuntiva palpebral

Es una lámina mucosa delimitada por la fascia, se refleja de los párpados hasta el bulbo del ojo y se une a esta cerca del limbo corneal, esta porción se denomina conjunto bulbar (Leite & Oliveira, 2013).

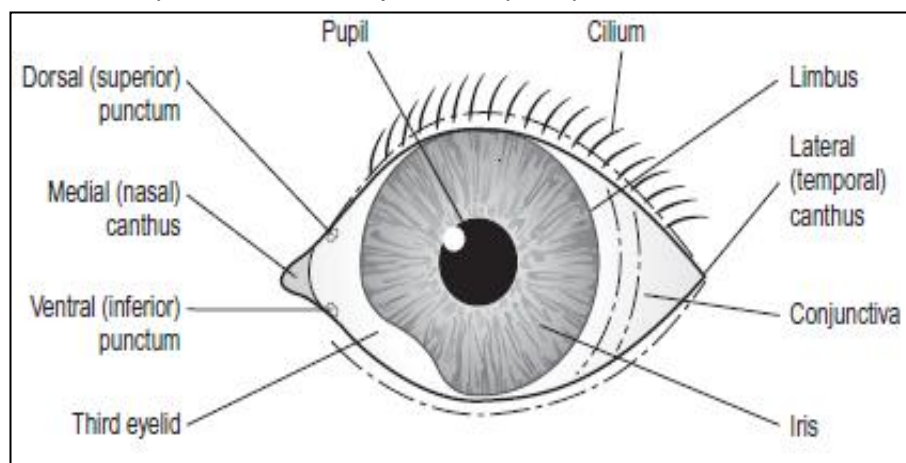
- **Conjuntiva palpebral marginal:** Es delgada transparente y muy vascularizada, se extiende desde el tercio posterior del borde libre de los párpados hasta la zona donde inician los tarsos, siempre se encuentra cubierta de la película lagrimal y en ella se abren los puntos lagrimales (Robert & Simon, 2009)..
- **Conjuntiva palpebral tarsal:** Es muy vascularizada y tapiza a los tarsos que se adhieren con gran fuerza (Leite & Oliveira, 2013)
- **Conjuntiva palpebral orbitaria:** También llamada conjuntiva del fórnix o "fondo del saco" y se caracteriza por presentar una estructura más laxamente que la anterior, lo que permite que el globo ocular gire sin tensiones; consta de pliegues y surcos (Crispin, 2005).

2.1.4.2. Conjuntiva bulbar.

Es la más delgada y transparente. Está menos vascularizada y se subdivide en conjuntiva bulbar escleral y conjuntiva bulbar perilémbica o "pericorneal" (Gelatt, 2013).

- **Conjuntiva bulbar escleral:** Se extiende desde la conjuntiva del fórnix hasta la conjuntiva perilémbica (Barnett, 2006)
- **Conjuntiva bulbar perilémbica:** Aproximadamente de 3 mm, se encuentra alrededor de la córnea. Ambas conjuntivas bulbares, la escleral y la perilémbica presentan forma anular (Gelatt, 1999).

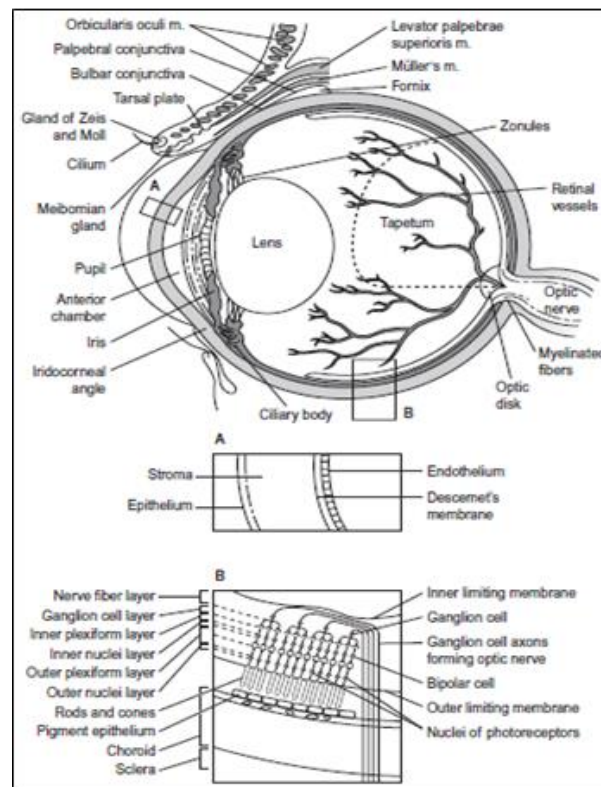
Gráfico 3: Aspecto externo del ojo canino que representa las estructuras anexas



Fuente: (Robert & Simon, 2009)

2.1.5. TERCER PÁRPADO

El tercer párpado es una estructura cubierta en ambas superficies palpebral y bulbar de la conjuntiva. Su rigidez se debe a una pieza de cartílago hialino en forma de T ubicada dentro y en la base del cartílago hay una glándula lagrimal seromucoide que produce aproximadamente un tercio de la película lagrimal precorneal (Robert & Simon, 2009), el estroma de la glándula nictitante consiste en tejido conectivo suelto a denso que soporta tejido glandular y linfóide (Robert & Simon, 2009).

Gráfico 4: Esquema anatómico del ojo canino

Fuente: (Robert & Simon, 2009)

2.1.6. SISTEMA LAGRIMAL

El sistema lagrimal tiene dos componentes: el sistema secretor y el sistema excretor.

2.1.6.1. El sistema excretor lagrimal

El sistema excretor lagrimal está compuesto por puntos nasolagrimales del párpado superior e inferior, canalículos lagrimales superior e inferior, el saco lagrimal, el conducto nasolagrimal y el punto nasal responsable del drenaje de las lágrimas (Robert & Simon, 2009).

La película lagrimal precorneal cumple varias funciones, entre ellas: mantener una superficie corneal ópticamente uniforme, eliminar material extraño y detritos de la córnea y saco conjuntival, aportar paso del oxígeno y proporcionar otros nutrientes requeridos que tienen función antimicrobiana (Gould et al., 2002).



2.1.6.2. Sistema secretor lagrimal

El sistema secretor está compuesto por la glándula lagrimal orbitaria y la tercera glándula del párpado, así como las células caliciformes de la conjuntiva y las glándulas meibomianas de los párpados, responsables de la producción de la película lagrimal precorneal (Bron, Tiffany, Gouveia, Yokoi, & Voon, 2004).

2.1.6.2.1. Glándulas lagrimales principales.

Para Miller (2008), la glándula lagrimal orbitaria, la glándula del tercer párpado, las células caliciformes conjuntivales y las glándulas meibomianas se derivan del ectodermo superficial. La glándula lagrimal se encuentra en la órbita dorsolateral y comprende de 15 a 20 conductos lagrimales, que pasan a través de la conjuntiva dorsolateral para descargar las lágrimas en la superficie ocular (Gould et al., 2002)

La glándula nictitante según Barnett (2006), se encuentra en la base del tercer párpado y está unida por tejido conectivo al cartílago del tercer párpado. Los numerosos conductos de las glándulas nictitanas descargan lágrimas en la superficie posterior (bulbar) del tercer párpado.

2.1.6.2.2. Glándulas lagrimales secundarias.

Las glándulas lagrimales están en gran parte inervadas por nervios parasimpáticos, aunque los nervios simpáticos también están escasamente presentes (Robert & Simon, 2009). Según Sisson & Grossman (2001), dicen que las fibras nerviosas parasimpáticas se originan en el núcleo parasimpático del nervio facial dentro del tronco encefálico y corren con el nervio facial a través del hueso temporal petroso, el meato acústico interno y el canal facial, posteriormente se unen al nervio petroso mayor, junto con el nervio petroso profundo (simpático), para formar el nervio del canal pterigoideo.

Para Koning & Liebich (2011), mencionan que desde la fosa pterigopalatina las fibras hacen sinapsis en la región pterigopalatina, las fibras parasimpáticas posganglionares se unen al nervio cigomático (una rama del nervio trigémino) y finalmente se ramifican como nervio lagrimal para llegar a la glándula lagrimal.



Las glándulas meibomianas, que son glándulas sebáceas modificadas, están presentes a lo largo de los márgenes de los párpados (Gould et al., 2002). Ubicadas dentro de la placa tarsal del párpado con un número entre 20 y 40 por párpado. Para (Mayorga, 2009) son holocrinas (es decir, las células secretoras se rompen y se vierten en el meibum) y el lípido producido se transporta a través de un conducto hasta el orificio en el margen del párpado, las aberturas en el párpado forman una línea a lo largo del margen, que a veces se conoce como la línea gris.

El control de la secreción meibomiana no se comprende completamente. Los nervios parasimpáticos rodean los acinos meibomianos y los neurotransmisores pueden influir en la síntesis y secreción de lípidos. La innervación simpática escasa también está presente, pero se encuentra predominantemente alrededor de la vasculatura (Bron et al., 2004).

2.1.6.3. Película lagrimal precorneal.

La película precorneal para Chen, Yamabayashi, Ou, Tanaka, & Ohno (1997), tiene como funciones mantener la superficie corneal uniforme, lubricar la córnea y la conjuntiva, proveer nutrimentos a la córnea que es avascular, remover materiales extraños de la córnea y la conjuntiva, así como controlar el crecimiento bacteriano. Las lágrimas están presentes sobre la superficie del ojo como una película de triple capa:

2.1.6.3.1. Capa lipídica:

La capa aceitosa externa, delgada y superficial es proporcionada por las glándulas sebáceas de Zeis y las glándulas meibomianas, esta capa reduce la evaporación de las lágrimas acuosas subyacentes y forma una barrera a lo largo de los márgenes del párpado que evita que las lágrimas se desborden sobre la cara (Tardón, 2016).

2.1.6.3.2. Capa acuosa:

La segunda capa (media) es la capa acuosa de líquido lagrimal, secretada por la glándula lagrimal (61%), las glándulas accesorias de Kraus y Wolfring (3%) y la glándula del tercer párpado (35%) (Gelatt & Plummer, 2017). Siendo la absorción de



oxígeno a través de este líquido lagrimal que es esencial para el metabolismo corneal normal (Gelatt, 2013).

2.1.6.3.3. Capa mucínica:

La tercera capa más interna es la capa de mucina, que es producida en gran parte por las células caliciformes conjuntivales (Bron et al., 2004). En las glándulas lagrimales y accesorias lagrimales que tienen células secretoras mucosas, la mucina contribuye a la formación de esta capa (Miller, 2008).

La mucina se adsorbe a la superficie epitelial corneal y se distribuye uniformemente durante el parpadeo normal (Bron et al., 2004). La mucina proporciona una superficie hidrófila sobre la cual el fluido lagrimal acuoso se extiende uniformemente y se entremezcla hasta el punto en el que contribuye a la mayor parte del grosor de la película lagrimal (Davidson & Kuonen, 2004).

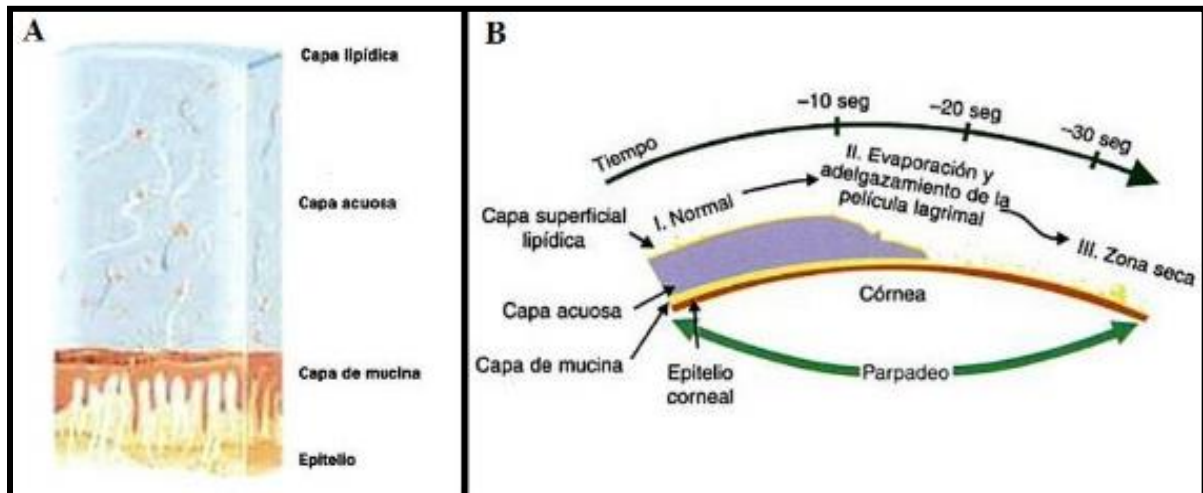
2.1.6.4. Composición química de las lágrimas

Se describió la composición química de las lágrimas, en donde se demostró que contienen lípidos, proteínas, enzimas, metabolitos electrolitos, iones de hidrógeno, entre otros. (Bron et al., 2004)

Para Tardón (2016), las lágrimas tienen una pequeña cantidad de lípidos como ésteres de cera, hidrocarburos, triglicéridos, ésteres de colesterol. Mientras para Bron et al. (2004), esta tiene menor concentración de diglicéridos, monoglicéridos, ácidos grasos libres, colesterol libre y fosfolípidos, las proteínas constan de alrededor de 60 componentes que forman la primera línea de defensa contra infecciones externas, se dividen en dos grupos:

- **Grupo A:** proteínas similares a las proteínas séricas, suelen ser menos del 15% del total de las proteínas lagrimales y pueden ser albúmina, IgG, antitripsina.
- **Grupo B:** son proteínas específicas sintetizadas por la glándula lagrimal como proteína de migración rápida (RMP), lisozima, lactoferrina e IgA (Gelatt, 2013).

Gráfico 5: A: Capas de la película lagrimal precorneal B: Mecanismos de ruptura de la película lagrimal



Fuente: (Garg, 2008)

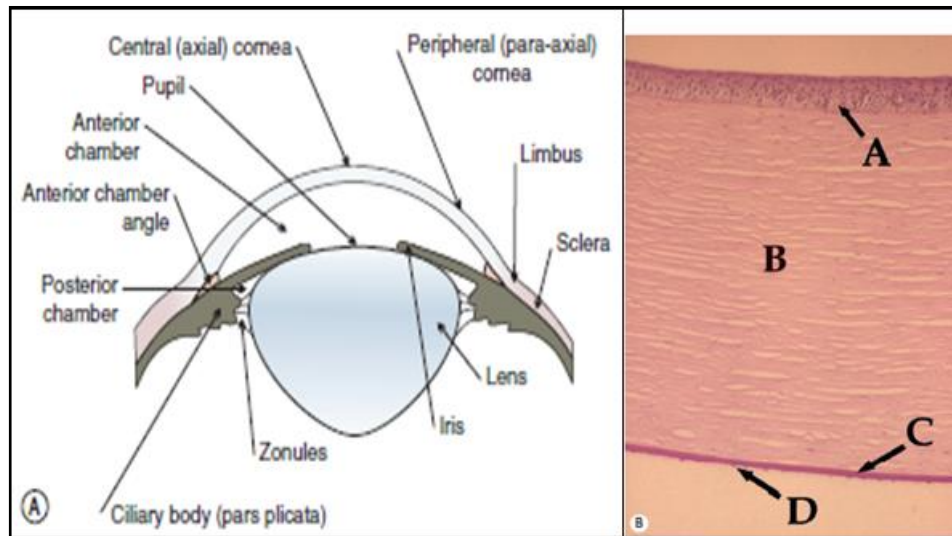
2.1.7. CÓRNEA

La córnea es una estructura lisa, brillante, húmeda, transparente y avascular, innervada por una rama oftálmica del trigémino (Tardón, 2016). La córnea se nutre y limpia tanto del humor acuoso como de las lágrimas, los párpados y la membrana nictitante que la protegen del ambiente externo (Gelatt & Plummer, 2017). Es de forma elíptica, con un diámetro horizontal mayor que el vertical.

En el perro y el gato, la diferencia entre estos diámetros es pequeña, por lo que sus córneas parecen ser casi circulares (Crispin, 2005).

El grosor corneal varía de una especie a otra, de una raza a otra y de un individuo a otro (Adelman, Oikawa, & Moller, 2019). En el perro, tiene 0.45–0.55 mm de grosor central y de 0.50 a 0.65 mm de grosor en la periferia (Miller, 2008).

La córnea es transparente porque posee las siguientes características: avascular, con epitelio superficial no queratinizado, no pigmentado. Además, los factores fisiológicos como el estado de hidratación son importantes, microscópicamente, la córnea tiene cuatro y a veces cinco capas, desde el exterior y hacia adentro: el epitelio, la capa de Bowman (rara vez presente), el estroma, la membrana de Descemet y el endotelio (Gelatt, 2013).

Gráfico 6: Capas de la córnea

Fuente: (Gelatt, 2011)

2.1.8. ESCLERÓTICA

Según Robert & Simon (2009), la esclerótica comprende el resto de la túnica fibrosa del globo ocular, anteriormente se fusiona con la córnea periférica y la conjuntiva bulbar para formar una zona de transición.

El color de la esclerótica depende del grosor de su estroma, que aparece azul cuando es delgado (menos de 0.2 mm) y el contenido de grasa a lo largo de su límite exterior, que aparece amarillo con mayor contenido de carotenoides (Barnett, 2006).

La esclerótica según Gelatt (2013), está más hidratada que la córnea y contiene vasos sanguíneos. Su rigidez proporciona la resistencia a la presión del líquido intraocular, varios canales están presentes para el paso de los vasos sanguíneos y los nervios. Los emisarios más notables acomodan el nervio óptico, los nervios ciliares largos y cortos, las arterias ciliares posteriores largas, las venas vorticiales y los vasos ciliares anteriores.

El plexo intraescleral es prominente y está compuesto de dos a cuatro grandes vasos anastomosados en la escleritis media, el plexo intraescleral recibe canales aferentes superficialmente a través de la red epiescleral en el limbo (Robert & Simon, 2009).



2.1.9. CRISTALINO

El cristalino es un cuerpo biconvexo, avascular, transparente, con la superficie anterior más plana o de menos curvatura que la superficie posterior, su función es enfocar una perfecta imagen sobre la retina (Crispin, 2005).

2.1.10. ÚVEA

La úvea se divide en coroides, cuerpo ciliar e iris, está muy pigmentada y vascularizada, funciona para modificar tanto la luz externa como la interna, incluida la reflexión y la dispersión, así como para proporcionar alimento y eliminar los desechos de la mayoría de los componentes del ojo (Gelatt & Plummer, 2017).

2.1.10.1. Iris

Es la parte más externa del tracto uveal o túnica vascular, divide el compartimiento ocular en cámaras anterior y posterior, las cuales se comunican a través de la pupila. El iris controla la cantidad de luz que ingresa al ojo mediante la modificación del tamaño pupilar, la reducción del tamaño pupilar también incrementa el campo para los objetos cercanos y reduce las aberraciones ópticas (Peterson et al, 1999; Slatter, 1992).

2.1.10.2. Cuerpo ciliar

Se ubica detrás del iris y ambos toman el nombre de úvea anterior; sobre su superficie posterior, el cuerpo ciliar exhibe numerosos pliegues llamados procesos ciliares. Esta región se refiere como la pars plicata y posteriormente se funde en una área plana llamada pars plana, la cual se une a la retina (Barnett, 2006).

Visto en una sección, el cuerpo ciliar es de forma triangular, por un lado, se une con la esclerótica, el otro lado está junto al cuerpo vítreo y la base da origen al iris y al ángulo iridocorneal. Cuando el músculo ciliar se contrae origina cambios en la forma del cristalino y su acomodamiento para la visión cercana, así como el aumento del drenaje del humor acuoso (Robert & Simon, 2009).



2.1.10.3. Coroides

Es un tejido muscular pigmentado que forma la parte posterior de la úvea, externamente se une con el cuerpo ciliar y se ubica detrás de la retina y la esclerótica. La coroides es un tejido hipervascularizado, con sus capilares distribuidos en un solo estrato sobre la superficie interna que sirven para nutrir a las capas retinales externas (Miller, 2008).

2.1.11. HUMOR VÍTREO

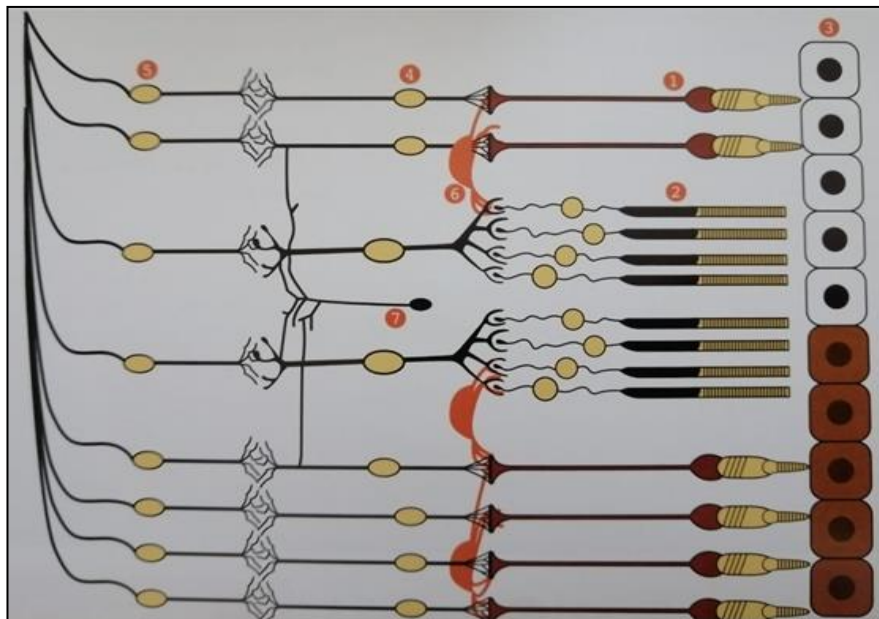
El cuerpo o humor vítreo ocupa casi tres cuartas partes del volumen ocular. El humor vítreo es un gel complejo formado por agua en un 99% y por fibrillas de colágeno, células hialocitos y mucopolisacáridos (Robert & Simon, 2009).

Debido a su estructura simple y a la carencia de irrigación vascular y linfática, el nivel de reacción del cuerpo vítreo se limita a licuefacción en respuesta a muchos estímulos, cicatrización después de la inflamación de los tejidos circundantes y neovascularización a partir de una retina inflamada (Barnett, 2006).

2.1.12. RETINA

La retina es una estructura fotosensorial compleja que consta de diez capas:

- Epitelio pigmentario.
- Fotorreceptores (segmentos exteriores de conos y bastones).
- Membrana limitante externa (procesos de células de Müller).
- Capa nuclear externa (núcleos fotorreceptores).
- Capa plexiforme externa.
- Capa nuclear interna (núcleos de Müller; amacrina, horizontal y bipolar).
- Capa plexiforme interna.
- Capa de células ganglionares.
- Capa de fibras nerviosas (axones de células ganglionares).
- Membrana limitante interna (procesos de células de Müller).

Gráfico 7: Capas de la retina

Fuente: (Tardón, 2018) 1. Conos, 2. Bastones, 3. Epitelio pigmentario de la retina, 4. Células bipolares, 5. Células ganglionares, 6. Células amacrinas, 7. Células horizontales.

Las principales conexiones neuronales de la retina involucran a los fotorreceptores que hacen sinapsis con las células bipolares, luego hacen sinapsis con las células ganglionares en la capa plexiforme interna. Los axones de las células ganglionares forman la capa de fibras nerviosas y se unen para formar el nervio óptico en el polo posterior (Miller, 2008).

Las células amacrinas y horizontales forman conexiones internas entre las células bipolares y, por lo tanto, pueden ejercer una influencia reguladora. Las células de Müller son un componente no neuronal que forma una matriz de soporte y las barreras de las membranas limitantes internas y externas. Los procesos degenerativos retinianos hereditarios y la regeneración retiniana adquirida repentina e involucran inicialmente a los fotorreceptores, ya sean bastones, conos o ambos (Crispin, 2005).

2.1.13. TAPETUM

El tapetum es una modificación de la coroides ubicada profundamente en el epitelio pigmentario y coriocapilar; se compone de una disposición altamente organizada de



células que contienen zinc y riboflavin, lo que da como resultado una apariencia reflexiva (Turner, 2010).

El color del tapetum varía de verde a azul a amarillo y varía según la especie, la raza y la edad, el adelgazamiento de la retina suprayacente da como resultado una apariencia hiperreflectante del tapetum (Gelatt & Plummer, 2017).

2.2. QUERATOCONJUNTIVITIS SECA (QCS)

La reducción en la producción de lágrimas provoca un aumento de la inflamación corneal y un daño permanente que puede resultar cegador (Carolyn, Himebauch, & Renner, 2006).

Los signos clásicos de QCS son: secreción ocular mucopurulenta pegajosa que con frecuencia es inherente a la superficie corneal, conjuntivitis recurrentes con o sin ulceración corneal que generalmente es lenta para sanar (García, Elisser, & Calderón, 1994).

Sin embargo, algunos casos se presentan con conjuntivitis y solo una secreción mucoide leve; debido a los signos inespecíficos, a veces vagos, es probable que QCS no se diagnostique lo suficientemente a tiempo (Arnulfo, Gaitan, & Lizeth, 2017).

2.2.2. ETIOLOGÍA

2.2.2.1. Queratoconjuntivitis seca (QCS) inmunogénica

El examen histológico de tejido lagrimal de perros con QCS idiopática revelaron infiltrados linfoplasmocíticos asociados con fibrosis acinar y atrofia, lo que sugiere una base inmunológica para la enfermedad, la predisposición a esta enfermedad inmunomediada parece tener una base hereditaria debido a la marcada incidencia de la raza (Tardón, 2016).



2.2.2.2. Queratoconjuntivitis seca (QCS) neurogénica

La secreción de la glándula lagrimal es predominantemente controlada por inervación parasimpática, debido a su íntima conexión con el sistema vestibular periférico y oído medio, los procesos de enfermedades como la otitis media puede afectar la función nerviosa y por lo tanto la producción de lágrimas (Eliza, Fabricio, Mamede, & Caso, 2004).

Además, dado que la inervación simpática del ojo pasa muy cerca de las estructuras del oído interno y medio, los signos clínicos del síndrome de Horner ipsilateral pueden acompañar a la QCS neurogénica (Matheis, Walser-reinhardt, & Spiess, 2011).

La QCS neurogénica se puede observar junto con una nariz seca ipsilateral porque la inervación de la glándula nasal lateral comparte las mismas fibras parasimpáticas preganglionares proximales al ganglio pterigopalatino (Leiva, 2012).

2.2.2.3. Queratoconjuntivitis seca (QCS) inducida por fármacos

Los agentes preanestésicos y anestésicos pueden reducir la producción de lágrimas hasta por 24 horas (Leiva, 2012). En este estudio, se demostró que la duración de la anestesia afecta la producción de lágrimas, y los anestésicos que duran más de 2 horas tienen un efecto prolongado sobre la producción de lágrimas.

El efecto de los agentes anestésicos por inhalación (inducción de mascarillas) es menos duradero, y la producción de lágrimas vuelve a los valores basales a las 10 horas después de la anestesia (Barnett, 2006).

La administración de anticolinérgicos (atropina) antes o durante la anestesia también disminuye la producción de lágrimas después del período anestésico. La lubricación ocular debe emplearse para todos los pacientes anestesiados y mantenerse en razas susceptibles (razas braquicefálicas con lagophthalmos) hasta 48 horas después del período anestésico (Yokoi, Komuro, & Maruyama, 2004).



2.2.2.4. Queratoconjuntivitis seca QCS congénita

Se ha informado de alacrima congénita en muchas razas de perros, aunque los Yorkshire terrier estaban sobrerrepresentados en dos estudios y las perras se veían más comúnmente afectadas (Gilger, 2010).

El mecanismo de la alacrima congénita no se comprende completamente, pero se ha propuesto que estos casos tienen agenesia o hipoplasia congénita de la glándula lagrimal, aunque una neuropatía central o periférica también podría provocar una ausencia congénita de producción de lágrimas (Moore, McHugh, Thorne, & Phillips, 2001).

No suele identificarse la glándula lagrimal orbitaria en el examen post mortem, lo que es compatible con la agenesia de la glándula lagrimal. En la mayoría de los perros, los signos clínicos son unilaterales, pero ocurren casos bilaterales (Tardón, 2016).

El mecanismo de QCS no está bien entendido y es posible que tanto una deficiencia lagrimal cuantitativa como cualitativa puede estar presente, la mutación genética responsable ha sido identificada y los perros reproductores ahora pueden ser examinados antes del apareamiento (García et al., 1994).

2.2.2.5. Queratoconjuntivitis seca QCS Hormonal

Kaswan, Pappas, Wall, & Hirsh (1998), mencionan que la prevalencia de QCS en perros fue más del 35%, por lo que debería ser la primera alteración en ser evaluada y diagnosticada en pacientes que presentan afecciones oculares.

Es un trastorno de la película lagrimal precorneal causado por una deficiencia en la cantidad de lágrima producida o una evaporación excesiva de las lágrimas que conlleva a un daño en la córnea y está asociado a molestias oculares (Lemp, 1995)

Se ha descrito, en medicina humana, una causa de origen hormonal, en donde algunas glándulas endócrinas influyen en la secreción lagrimal, sobre todo los andrógenos, estrógenos y prolactina, el trastorno de QCS se relaciona con frecuencia con las hormonas en procesos de envejecimiento, castración, tratamientos



antiandrogénicos, hiposecreción ovárica, climaterio, menopausia y lactancia, afectando las secreciones acuoserosas y lipídicas (Garg, 2008).

Para Hernández (1994), los andrógenos modulan el sistema inmunológico y las funciones tróficas de las glándulas lagrimales, así como el funcionamiento de las glándulas de Meibomio.

Según Sullivan (2004), se ha encontrado ARNm y proteínas de hormonas sexuales como andrógenos, estrógenos α y β y progesterona en las glándulas lagrimales, que influyen en múltiples aspectos estructurales y funcionales del ojo como la morfología de tejidos, la expresión genética del ADN y síntesis de proteínas, dinámica de células epiteliales, producción de la parte acuosa de la lágrima, producción de lípidos y secreción mucoide, estabilidad de la película lagrimal, actividad de la inmunidad, parámetros corneales como el grosor, curvatura, sensibilidad y tiempo de humectación, densidad de células caliciformes, circulación y salida del humor acuoso, presión intraocular, permeabilidad del cristalino, grosor de la retina, entre otros más.

Se ha demostrado que se produce QCS inmunomediada más frecuentemente en perras (Córdoba, 2014).

El papel de los andrógenos según Barabino, Chen, & Dana (2004), es importante en la regulación de la secreción de la película lagrimal y su déficit puede producir una rápida evaporación de la lágrima, también está asociado a alteraciones de los patrones de los lípidos en las secreciones de las glándulas de Meibomio.

Además para Truong, (2014), la pérdida de soporte de andrógenos para las glándulas lagrimales y las de Meibomio, reducen el volumen y la estabilidad de las lágrimas precorneales, disminuyendo la tasa de rotación, aumentando la osmolaridad lagrimal y prolongando la exposición de la superficie ocular a microorganismos y cuerpos extraños del medio ambiente.

2.2.2.6. Otras causas de QCS

Otras causas de QCS incluyen la irradiación (como cuando el ojo y la órbita se han incluido en el campo de la radioterapia para un tumor nasal). La QCS secundaria a la



irradiación responde poco a los estimulantes lagrimales y el tratamiento está dirigido principalmente a la terapia de reemplazo de lágrimas (Galera, 2016).

Dado que la irradiación también puede causar cataratas y degeneración de la retina a largo plazo, algunos propietarios pueden optar por realizar la enucleación, en lugar de comprometerse con el uso prolongado de medicamentos intensivos, si el ojo está ciego (Arnulfo et al., 2017).

La QCS cuantitativa también puede ocurrir en asociación con una enfermedad metabólica (Diabetes mellitus o Hipotiroidismo). En la Diabetes mellitus, esto se ha postulado como secundario a la sensibilidad corneal, por lo tanto, a la disminución del reflejo de parpadeo. También se ha descrito la deficiencia de la calidad de las lágrimas en tales casos (Eliza et al., 2004).

El trauma o la inflamación de la glándula lagrimal pueden provocar QCS, el traumatismo orbitario (accidentes de tránsito) o la celulitis pueden afectar la glándula lagrimal y son típicamente poco sensibles a los fármacos lacrimostimulantes, es un daño traumático al parasimpático (Gilger, 2010).

El tratamiento para la QCS neurogénica está dirigido a reducir la inflamación asociada con la enfermedad primaria, con cuidados de apoyo en forma de productos de lágrimas artificiales (Eliza et al., 2004).

En ocasiones, el daño es grave y permanente, por lo tanto, el pronóstico es reservado y los pacientes requieren terapia de reemplazo de lágrimas a largo plazo o transposición del conducto parotídeo para proporcionar lubricación ocular. En algunos casos puede producirse una recuperación funcional de la glándula y es suficiente la atención de apoyo temporal con el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana secundaria (Sullivan, 2004).

El virus del Distemper canino es capaz de inducir adenitis lagrimal como parte del espectro de signos clínicos asociados con la infección. Los perros que se han recuperado del virus del Distemper pueden demostrar QCS persistente debido al daño permanente de la glándula lagrimal (Arnulfo et al., 2017).



La blefaroconjuntivitis crónica puede causar daño a los conductos lagrimales de las glándulas orbitarias o del tercer párpado con QCS. El tratamiento de la enfermedad de Rimary puede resultar en cierta recuperación de la producción de lágrimas si no se obstruyen todos los conductos (David Williams, 2008).

La QCS iatrogénica según Eliza et al. (2004), puede ocurrir como consecuencia de la escisión de la glándula del tercer párpado después del prolapso de la glándula. En algunos perros, la glándula lagrimal orbital puede compensar la pérdida de la contribución del tercer párpado a la producción de lágrimas (Tardón, 2016).

Para Gilger (2010), desafortunadamente, muchas razas susceptibles al prolapso de la glándula del tercer párpado se ven comúnmente afectadas por el QCS inmunomediado (por ejemplo, Bulldog inglés), en un estudio de perros con prolapso de la glándula del tercer párpado, el 48% de los tratados por escisión quirúrgica de la glándula desarrollaron posteriormente QCS en comparación con el 14% de los perros tratados por reemplazo quirúrgico de la glándula prolapsada (Garg, 2008).

Se la puede clasificar en QCS cuantitativa, cuando la parte acuosa que compone la lágrima está disminuida y QCS cualitativa cuando existe mala calidad de la lágrima ya sea por falta de lípidos o de mucina (García et al., 1994).

Algunos signos clínicos se pueden presentar son ojos rojos, inflamación crónica de la superficie ocular, hiperemia conjuntival, conjuntivitis, blefaroespasmo, descargas mucopurulentas, falta de brillo en la córnea, queratitis ulcerativa desde superficiales hasta perforantes, pigmentación corneal, neovascularización, reducción de la visión, dolor y mucho discomfort visual (Kloosterboer et al., 2019).

2.2.3. DIAGNÓSTICO

2.2.3.1. Prueba de Schirmer 1

El test de Schirmer (STT) cuantifica el nivel de producción de lágrimas y es una herramienta de diagnóstico objetivo indispensable para el manejo del QCS en perros. Se han descrito dos tipos de Test de Schirmer (Gelatt & Plummer, 2017):



1. Test de Schirmer 1 (STT-1), se realiza antes de la aplicación de cualquier anestésico local, mide la producción de lágrimas reflejas como basales. STT-1 es el procedimiento establecido en Oftalmología veterinaria (Robert & Simon, 2009) para la determinación cuantitativa de lágrimas.
2. Test de Schirmer 2 (STT-2), se lleva a cabo aplicando un anestésico tópico en el ojo (por ejemplo, proxymetacaína) seguido de un secado suave del saco conjuntival inferior después de 1 minuto, luego se coloca una tira de prueba como para STT-1. El STT-2 mide solo la producción de lágrimas basales (la aplicación del anestésico tópico elimina la producción refleja de lágrimas) y las lecturas obtenidas suelen ser aproximadamente la mitad de las observadas con STT-1 (Turner, 2010).

2.2.3.1.1. Procedimiento

Para realizar el STT, una tirilla específicamente diseñada de papel de filtro se pliega 90 grados en un área preestablecida, aproximadamente 5 mm de la punta, que generalmente es marcada con una pequeña muesca. La tirilla debe ser plegada mientras aún está en el embalaje de plástico para evitar contaminación del papel con grasa y sudor de los dedos del examinador, lo que podría disminuir la capacidad del papel para absorber las lágrimas (Messmer & Kampik, 2010).

Se inserta la pieza doblada de la tirilla para STT entre el párpado inferior y el globo ocular, aproximadamente en el sitio de la transición entre el medio y tercio lateral del párpado inferior. La tirilla STT debe estar en contacto con la superficie corneal; esto causa cierta producción de lágrimas reflejas; la fisura palpebral debe permanecer parcialmente abierta durante las lecturas de STT y una presión manual mínima ejercida para mantener la tira en posición (Best et al., 2014).

La tirilla se deja en su lugar durante un minuto e inmediatamente después de la extracción del fórnix conjuntival, y se mide la distancia desde la muesca hasta el extremo de la parte húmeda, se registra en milímetros / minuto (mm / min). La mayoría de las tirillas STT están impregnadas con un tinte indicador y tienen una escala milimétrica impresa sobre ellas para facilitar la lectura instantánea del nivel de humectación (Chan, Borovik, Hofmann, Gulliver, & Rocha, 2018)



2.2.3.1.2. Resultados

En el perro, existe una correlación negativa bien documentada entre la lectura de STT y QCS. Se espera que los perros normales tengan lecturas de STT de al menos 15 mm / min (Williams & Buckingham, 2017). Se debe sospechar QCS en perros con lecturas de STT entre 10 y 15 mm / min, y la enfermedad se confirma si se registran lecturas de STT <10 mm / min. Para evitar el posible efecto del examen ocular, la manipulación del ojo y los anexos en el resultado del STT, se recomienda que la prueba se realice temprano en el curso del examen, preferiblemente inmediatamente después de la evaluación inicial distante de la intervención del paciente (Barabino et al., 2004).

La aplicación de cualquier medicamento tópico, la recolección de muestras de bacteriología o citología y el examen ocular con una luz brillante pueden elevar falsamente las lecturas de STT al inducir la producción de lágrimas reflejas. La mayoría de los sedantes y anestésicos afectan negativamente las lecturas de STT y, por lo tanto, la prueba debe realizarse con el paciente completamente consciente (David Williams, 2008).

Al interpretar los resultados de STT según Cooper & Certvophthal (2012), en pacientes con condiciones oculares dolorosas, el examinador debe considerar que, debido al dolor, el componente reflejo de la producción de lágrimas puede elevar falsamente las lecturas de STT en un paciente con baja producción de lágrimas basales y, por lo tanto, enmascarar un grado de QCS, que podría haber sido instrumental en la génesis del problema que presenta el paciente.

En este caso, es importante que el examinador preste atención a la STT en el ojo contralateral, que solo puede tener signos clínicos sutiles de QCS, pero puede mostrar lecturas bajas de STT (Robert & Simon, 2009).

El STT también se puede realizar en la misma manera en el gato, pero la correlación entre el nivel de producción de lágrimas y QCS generalmente no es tan claro en esta especie como en el perro (Cooper & Certvophthal, 2012). El rango informado de STT en gatos normales varía de 3 a 32 mm /min, con una media de 17 mm / min (Gould et al., 2002).



- **Rango en Perros:**

- **NORMAL** => 15 mm / minuto.
- **AGUDO** = 10–15 mm / minuto. Estas lecturas son equívocas y las pruebas deben repetirse en una fecha posterior.
- **HIPERAGUDO** = 6–9 mm / minuto. Los valores <10 mm / minuto son diagnósticos para QCS junto con signos clínicos compatibles.
- **CRÓNICO** = <5 mm / minuto (Miller, 2008).

Todos los casos que presenten molestias oculares deben realizarse el STT-1, a menos que exista una contraindicación obvia, como la rotura del globo o el Descemetocèle (donde la restricción o alteración del ojo podría provocar la ruptura). Estas razas West Highland White Terriers, English Cocker Spaniels, English Bulldogs, Lhaso Apsos, English Springer Spaniels y Toy Poodles están predispuestos a QCS inmunogénicos según Williams (2008), y deben realizarse periódicamente el STT-1.

Además, a todos los pacientes con Hipotiroidismo, Diabetes mellitus e Hiperadrenocorticismismo se les debe medir la producción de lágrimas de forma rutinaria porque existe una asociación con QCS que ha sido reportada (Crispin, 2005).

2.2.3.2. Osmolaridad de la película lagrimal precorneal

La osmolaridad para Lemp et al. (2011), es una medida biofísica única que captura el balance de entrada y salida de la dinámica de la película lagrimal. Es el producto final de las variaciones en la dinámica de las lágrimas (Gilger, 2010). La homeóstasis normal requiere de un flujo regular de lágrimas y su principal impulsor es la osmolaridad (Yokoi et al., 2004).

La osmolaridad se define como la cantidad de solutos disueltos por volumen de muestra. La medida de la osmolaridad de la película lagrimal es un indicador indirecto de la dinámica de la lágrima (Barabino et al., 2004). Si se produce una elevada evaporación de la lágrima o una baja secreción de esta, se encontrarán valores de



osmolaridad elevados, puesto que al haber menos disolvente la concentración de solutos aumentará (Sebbag et al., 2016).

Por otro lado, la osmolaridad disminuirá si hay una elevada secreción de lágrima o una disminución en el drenaje de la misma (Stahl et al., 2012). De esta manera, se puede ver que la osmolaridad de la película lagrimal está en función de la secreción, drenaje, absorción y evaporación lagrimal (D Williams & Buckingham, 2017).

La medición de la osmolaridad lagrimal se ha convertido en una importante herramienta clínica para la identificación objetiva y cuantitativa de QCS, donde se puede monitorear su progresión y respuesta al tratamiento (Chan et al., 2018).

Por lo tanto, la medición de la osmolaridad lagrimal es una prueba de diagnóstico de uso clínico que tiene potencial para ser utilizada como un biomarcador eficiente y cuantificable para QCS, además de los signos clínicos presentes (Suzuki et al., 2010).

La hiperosmolaridad es un indicador global de QCS, independientemente de su etiología, pero no puede distinguir entre los tipos de QCS (Kloosterboer et al., 2019)

Según Versura, Profazio, & Campos (2010), la hiperosmolaridad lagrimal también determina una pérdida de células caliciformes y la inestabilidad de la película lagrimal debido a la alteración de las mucinas en la superficie ocular. Esta inestabilidad conduce a la ruptura de la película lagrimal, hiperosmolaridad y completa un círculo vicioso de procesos inflamatorios.

En la actualidad existen equipos que analizan la osmolaridad lagrimal en volúmenes muy bajos como el I-PEN®, el primer dispositivo de diagnóstico electrónico de mano en el mundo, para detectar y medir los niveles de osmolaridad de la película lagrimal (concentración de sales disueltas en solución) en pacientes normales y pacientes asociados con QCS leve, moderada y severa.

El equipo mide de forma cuantitativa la osmolaridad, es una prueba rápida, simple, con resultados reproducibles, precisos y confiables, utiliza sensores de un solo uso (SUS) (Tomlinson, Khanal, Ramaesh, Diaper, & Mcfadyen, 2006).



Después del contacto con el tejido del párpado, el I-PEN® mostrará un resultado cuantitativo de la prueba de osmolaridad lagrimal en la pantalla de cristal líquido (LCD) en unidades de mOsm/L. No se requieren cálculos. La prueba de osmolaridad I-PEN® utiliza una medición de impedancia para proporcionar una evaluación indirecta de la osmolaridad de la película lagrimal del ojo (Tomlinson et al., 2006).

- **Rango en Perros:**

- **NORMAL** = Valores entre 321-373 mOsm/L
- **PATOLÓGICO** = Valores entre 275-324 mOsm/L (Barabino et al., 2004)

2.2.3.3. Tratamiento

La terapia médica primaria es cuantitativa y cualitativa que consiste en estimulantes de lágrimas y reemplazo de las mismas. Cuando ya existen infecciones bacterianas secundarias se utilizan antibióticos tópicos y antiinflamatorios (Carrington, 1987). Se debe educar a los propietarios sobre la cronicidad de la enfermedad y la necesidad de tratamiento de por vida.

El uso de ciclosporina oftálmica como inmunomodulador que bloquea la producción normal de interleucina-2 que inhibe la proliferación de células T, T helper y citotóxicas en la glándula lagrimal y permite la normal producción de lágrima (Galera, 2016).

La ciclosporina también actúa como un antiinflamatorio, disminuye la pigmentación, normaliza la secreción de mucina de células caliciformes y estimula directamente el lagrimeo (Moore et al., 2001).

La terapia de reemplazo de lágrimas proporciona lubricación y suele utilizarse de por vida, estos medicamentos están disponibles como soluciones, geles, ungüentos y tienen una amplia gama de componentes. Algunos antibióticos de amplio espectro que se utilizan son a base de neomicina, bacitricina, polimixina B, cada 6-8 horas por 2 semanas.



III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. MATERIALES.

3.1.1. RECURSOS BIOLÓGICOS.

- Perros machos y hembras enteros y castrados, mestizos

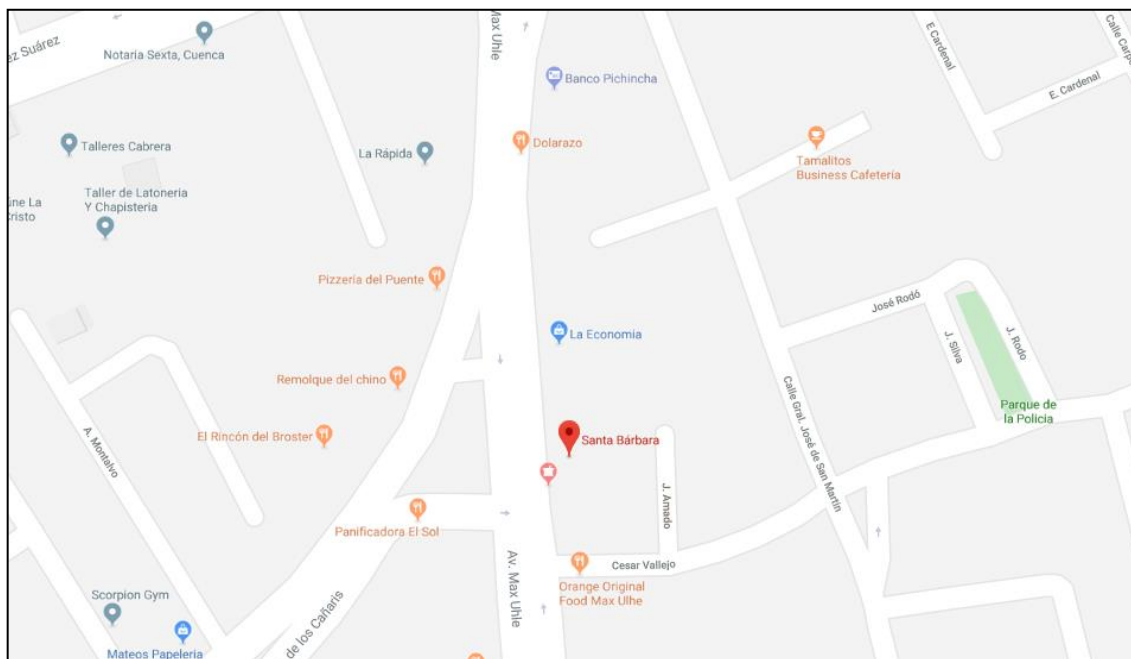
3.1.2. MATERIALES DE CAMPO.

- Guantes.
- Mandil.
- Libreta.
- Fichas de registro.
- Mesa de exploración.
- Cronómetro.
- Solución fisiológica.
- Computadora.
- Esferos.
- Tirillas para Test de Schirmer.
- Sensores de un solo uso (SUS) para el I-PEN® (I-MED PHARMA).
- Equipo de osmolaridad I-PEN® (I-MED PHARMA).

3.2. LOCALIZACIÓN

El proyecto de investigación se realizó en la “Clínica Veterinaria Santa Bárbara”, ubicada en la Avenida Max Uhle 2-88 y Paseo de los Cañaris, parroquia Monay, Barrio El Cisne, Ciudad de Cuenca, Azuay, Ecuador, ubicada a 2.550 msnm, con una temperatura media anual de 17 °C, con coordenadas 2°54' 02.8 altitud sur y 78°59' 03.7 longitud (Google maps, 2019).

Gráfico 8: Ubicación geográfica de la Clínica Veterinaria Santa Bárbara.



Fuente: La Autora

3.3. CARACTERIZACIÓN DE LA UNIDAD DE ANÁLISIS.

En esta investigación se utilizaron perros machos y hembras, con condición sexual castrados y no castrados y una edad determinada entre 1 y 5 años, de raza no específica (mestizos), a los que se les evaluó previamente el estado de salud ocular para su ingreso a la investigación. Se procedió a realizar el Test de Schirmer 1 a cada ojo ubicando la tirilla de medición lagrimal a nivel conjuntival por el lapso de un minuto, se retiró y determinó la cantidad de humedad marcada en la tirilla, luego se realizó la medición de osmolaridad con el equipo I-PEN®, para ello se puso en contacto el SUS con la conjuntiva ocular y se espera entre 2 a 3 seg para la obtención de los resultados.

Para el Test de Schirmer 1 se utilizaron tirillas con su respectiva numeración y para el conteo de la osmolaridad se empleó el equipo I-PEN® con sensores de uso único. Se descartó el ingreso de pacientes con patologías oculares como conjuntivitis, uveítis, alteraciones en el canal nasolagrimal, pacientes con previo uso de medicamentos oftalmológicos.



3.4. METODOLOGÍA

3.4.2. MUESTRA Y SELECCIÓN DE PACIENTES

La muestra para el estudio fue de 48 pacientes; los cuales se encontraban categorizados por sexo (machos y hembras), condición sexual (castrados y no castrados) y edad (1 a 5 años) que llegaron a la Clínica Veterinaria Santa Bárbara entre los meses de julio y agosto del presente año. El nivel de confianza utilizado fue del 95% y la estimación de la prevalencia Queratoconjuntivitis seca en perros considerada para calcular el tamaño de la muestra es del 5%.

3.4.3. TEST DE SCHIRMER

El Test de SCHIRMER permitió evaluar la cantidad de producción lagrimal en el animal. Este método se lleva a cabo a través de la introducción del papel filtro que presenta la respectiva señalética numérica a manera de escala y esta será medida en un tiempo específico (un minuto) para determinar el nivel de producción lagrimal.

3.4.4. TEST DE OSMOLARIDAD

El Test de OSMOLARIDAD se basa en el empleo de un equipo especial, I-PEN®, el cual permite establecer lecturas de las concentraciones iónicas (electrolitos) que presenta la lágrima en sus correspondientes concentraciones y las debidas alteraciones. Cuando la concentración lagrimal se encuentra alterada por diferentes patologías que pueden ocasionar tanto su hipertonicidad como su hipotonicidad.

3.4.5. VARIABLES A EVALUAR

3.4.5.1. Variables Independientes

- **Sexo de los animales**

Distribuido en las siguientes categorías

1. Macho
2. Hembra

3.4.5.2. Variables dependientes



- **Test de Schirmer**

Posterior a la evaluación del Test de Schirmer y al considerar los valores obtenidos en cada ojo, los parámetros para la determinación de alteraciones en la producción lagrimal; se establecieron las siguientes categorías:

- **Crónico:** Nula producción lagrimal (≤ 5 mm/min).
- **Hiperagudo:** Escasa producción lagrimal (-10 y +5 mm/min).
- **Agudo:** Limitada producción lagrimal (10–14 mm/min).
- **Normal:** (15–25 mm/min).

- **Test de Osmolaridad**

Posterior a la evaluación del Test de Osmolaridad y al considerar los valores obtenidos en cada ojo, los parámetros para la determinación de alteraciones en la calidad lagrimal; se establecieron las siguientes categorías:

- **NORMAL** = Valores entre 321-373 mOsm/L
- **PATOLÓGICO** = Valores entre 275-324 mOsm/L

- **Condición Sexual**

Determinado en las siguientes categorías

1. Castrados
2. No castrados

3.5. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.

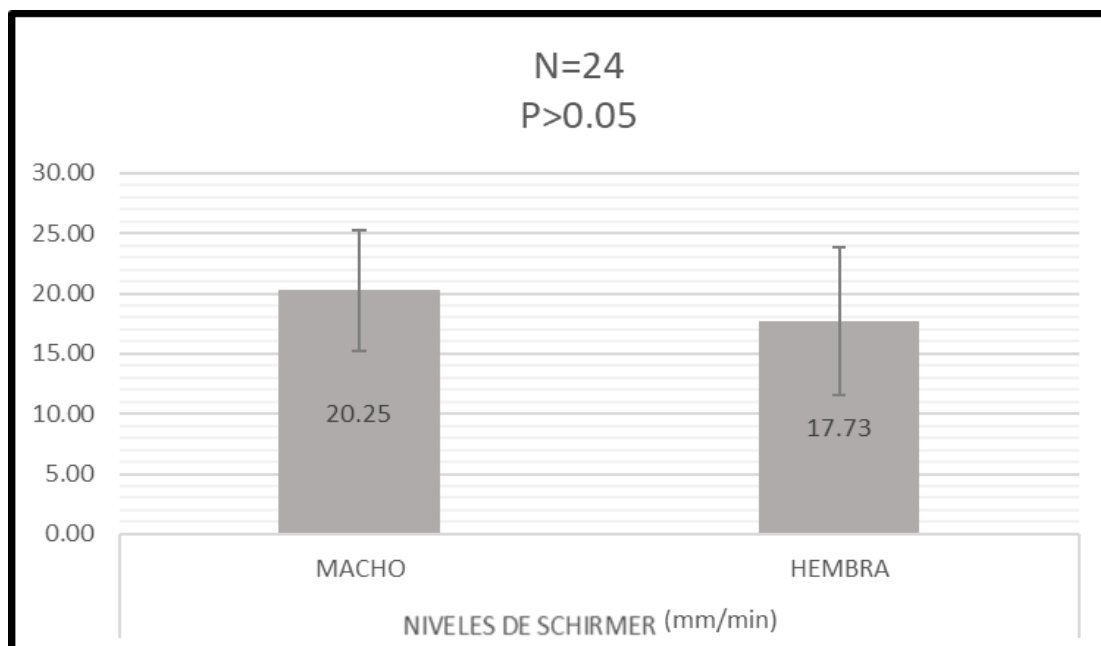
Para esta investigación se usó un diseño experimental con pruebas Paramétricas y No Paramétricas para la determinación de significancias, tomando como variables independientes al sexo; y para variables dependientes a la condición sexual, Test de Schirmer y el Test de Osmolaridad. Se estableció un análisis de varianza (ANOVA) para determinar el comportamiento normal entre las variables y la verificación de los datos con la prueba de Shapiro Wilks ($N < 50$), posteriormente se realizó una recodificación de variables según la gravedad y estableció la prueba No paramétrica de Chi Cuadrado y la utilización de tablas de contingencia para determinar la predisposición de la QCS según los rangos críticos para Schirmer y Osmolaridad.

IV. RESULTADOS

4.1. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS PARA EL TEST DE SCHIRMER

4.1.1. PACIENTES CON CONDICIÓN SEXUAL: ENTEROS

Gráfico 9: Niveles de Schirmer (mm/min) según el sexo

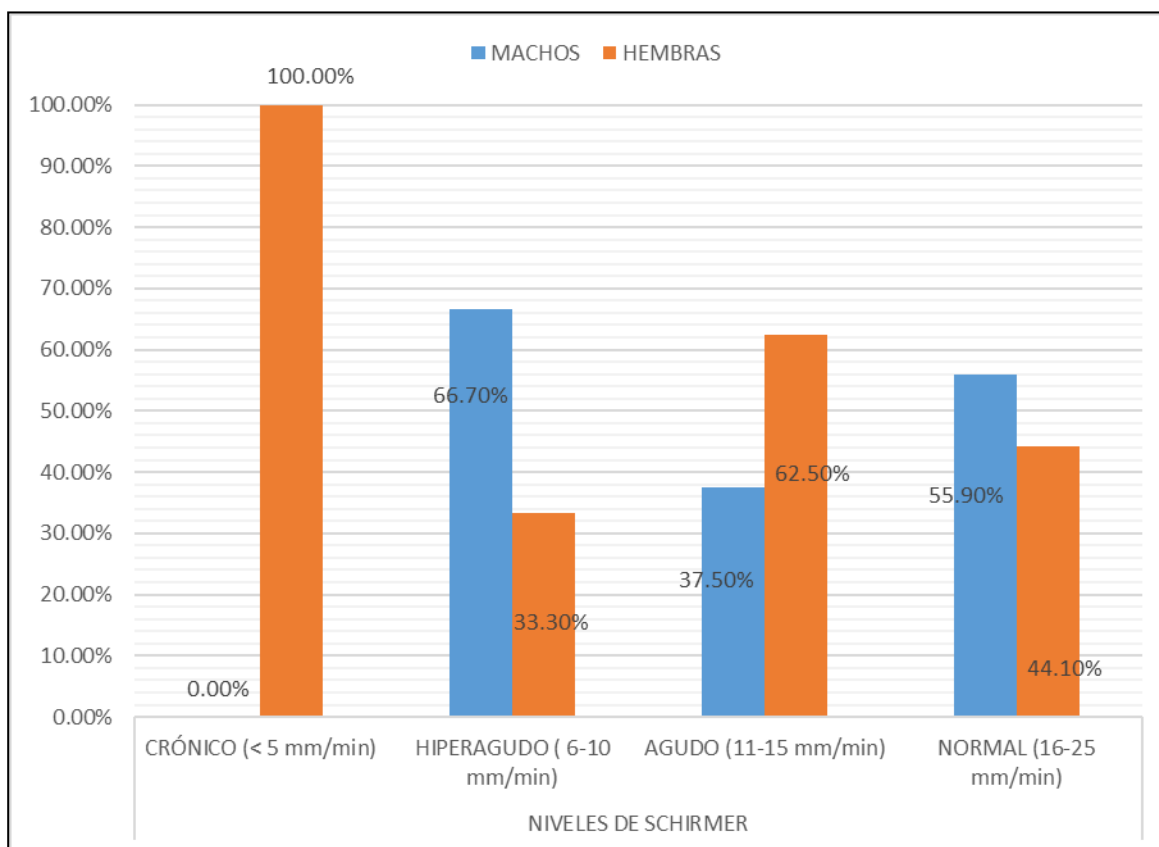


Fuente: La Autora

Tabla 1: Tabla cruzada por niveles de Schirmer en animales enteros según el sexo.

Condición Sexual en Hembras	Categorías	CRÓNICO (< 5 mm/min)	HIPERAGUDO (6-10 mm/min)	AGUDO (11-15 mm/min)	NORMAL (16-25 mm/min)	TOTAL
MACHOS	Recuento	0	2	3	19	24
	% dentro de Schirmer	0.0%	66.7%	37.5%	55.9%	51.1%
HEMBRAS	Recuento	2	1	5	15	23
	% dentro de Schirmer	100.0%	33.3%	62.5%	44.1%	48.9%
Total	Recuento	2	3	8	34	47
	% dentro de Schirmer	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: La Autora

Gráfico 10: Tabla cruzada por niveles de Schirmer en animales enteros según el sexo

Fuente: La Autora

La prueba Chi-cuadrado realizada para determinar si existe relación de dependencia entre las categorías de Niveles de Schirmer y el Sexo en los animales enteros muestra un valor de significación de 0.350; el cual es mayor a 0.05 y se establece que las categorías de las variables Niveles de Osmolaridad y el Sexo en los animales enteros no están relacionadas.

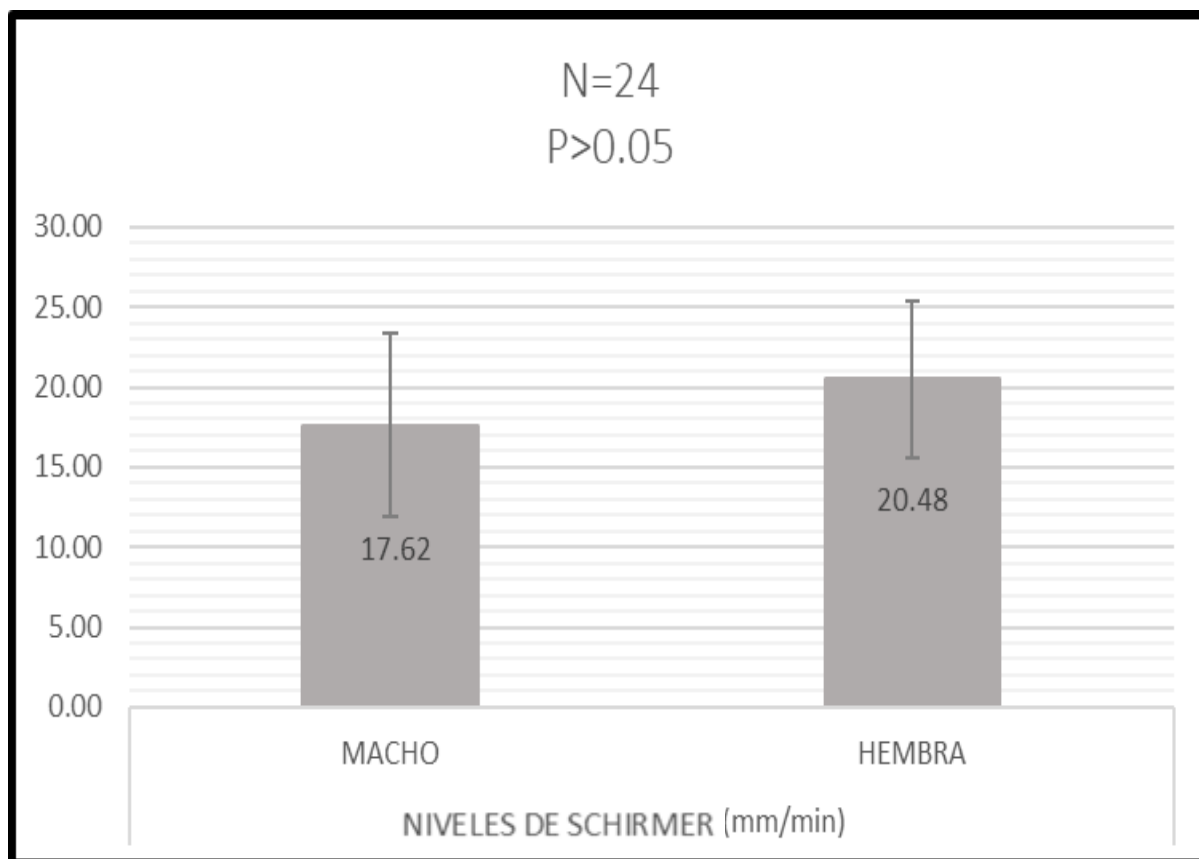
Tabla 1: Tabla de Chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.284a	3	0.350
Razón de verosimilitud	4.068	3	0.254
Asociación lineal por lineal	1.371	1	0.242
N de casos válidos	47		
a. 6 casillas (75.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .98.			

Fuente: La Autora

4.1.2. PACIENTES CON CONDICIÓN SEXUAL: CASTRADOS

Gráfico 11: Niveles de Schirmer (mm/min) según el sexo (Machos/Hembras) en animales castrados

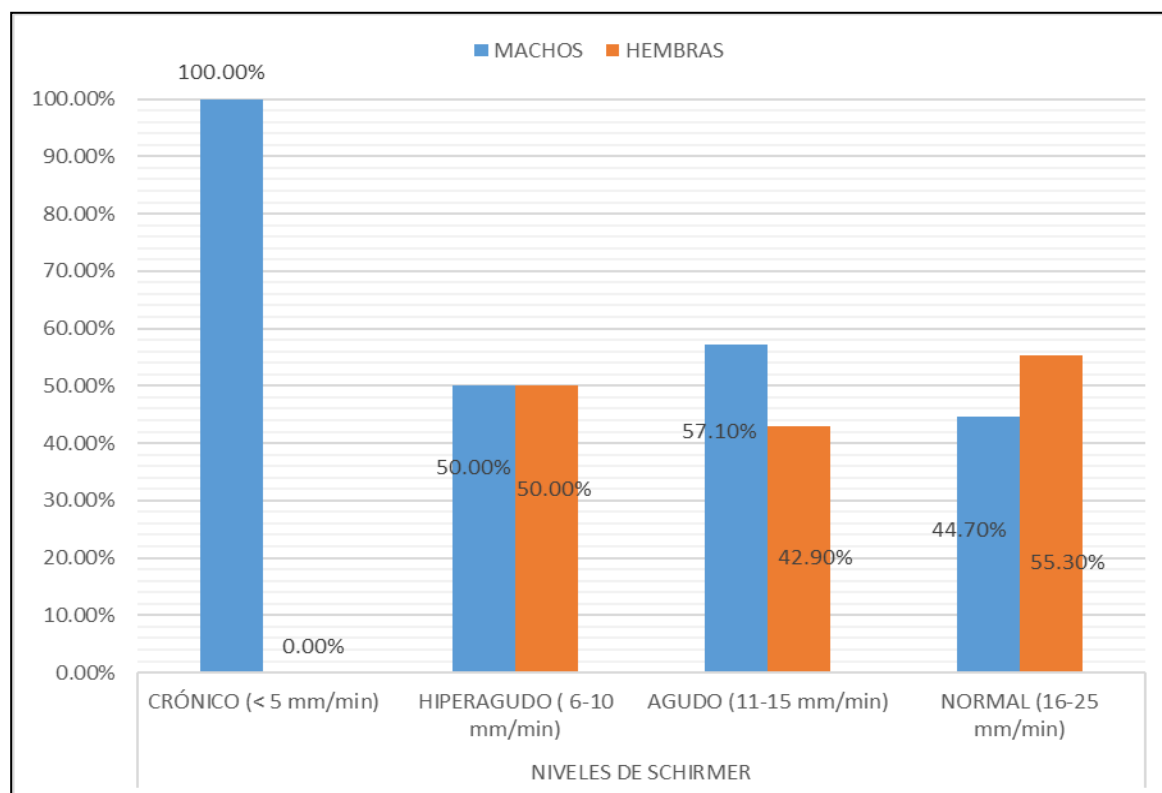


Fuente: La Autora

Tabla 2: Tabla cruzada de niveles de Schirmer según el sexo en animales castrados

Condición Sexual en Hembras	Categorías	CRÓNICO (< 5 mm/min)	HIPERAGUDO (6-10 mm/min)	AGUDO (11-15 mm/min)	NORMAL (16-25 mm/min)	TOTAL
MACHOS	Recuento	2	1	4	17	24
	% dentro de Schirmer	100.0%	50.0%	57.1%	44.7%	49.0%
HEMBRAS	Recuento	0	1	3	21	25
	% dentro de Schirmer	0.0%	50.0%	42.9%	55.3%	51.0%
Total	Recuento	2	2	7	38	49
	% dentro de Schirmer	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: La Autora

Gráfico 12: Tabla cruzada de niveles de Schirmer según el sexo en animales castrados

Fuente: La Autora

La prueba Chi-cuadrado realizada para determinar si existe relación de dependencia entre las categorías de Niveles de Schirmer y el Sexo en los animales castrados muestra un valor de significación de 0.467; el cual es mayor a 0.05 y se establece que las categorías de las variables Niveles de Osmolaridad y el Sexo en los animales castrados no están relacionadas.

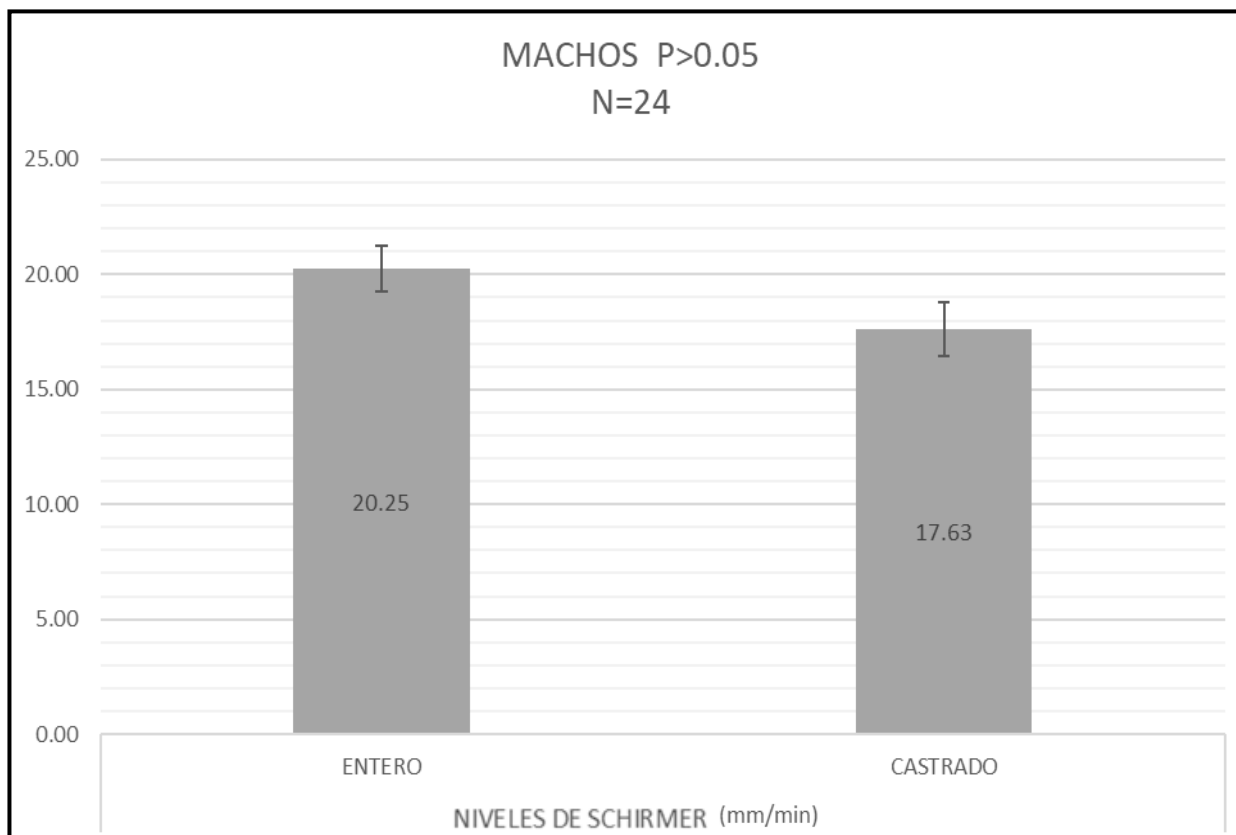
Tabla 3: Tabla de Chi-cuadrado

Fuente: La Autora

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.545 ^a	3	0.467
Razón de verosimilitud	3.317	3	0.345
Asociación lineal por lineal	1.952	1	0.162
N de casos válidos	49		
a. 6 casillas (75.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .96.			

4.1.3. PACIENTES POR SEXO: MACHOS

Gráfico 13: Niveles de Schirmer (mm/min) en machos según la condición sexual (enteros/castrados)

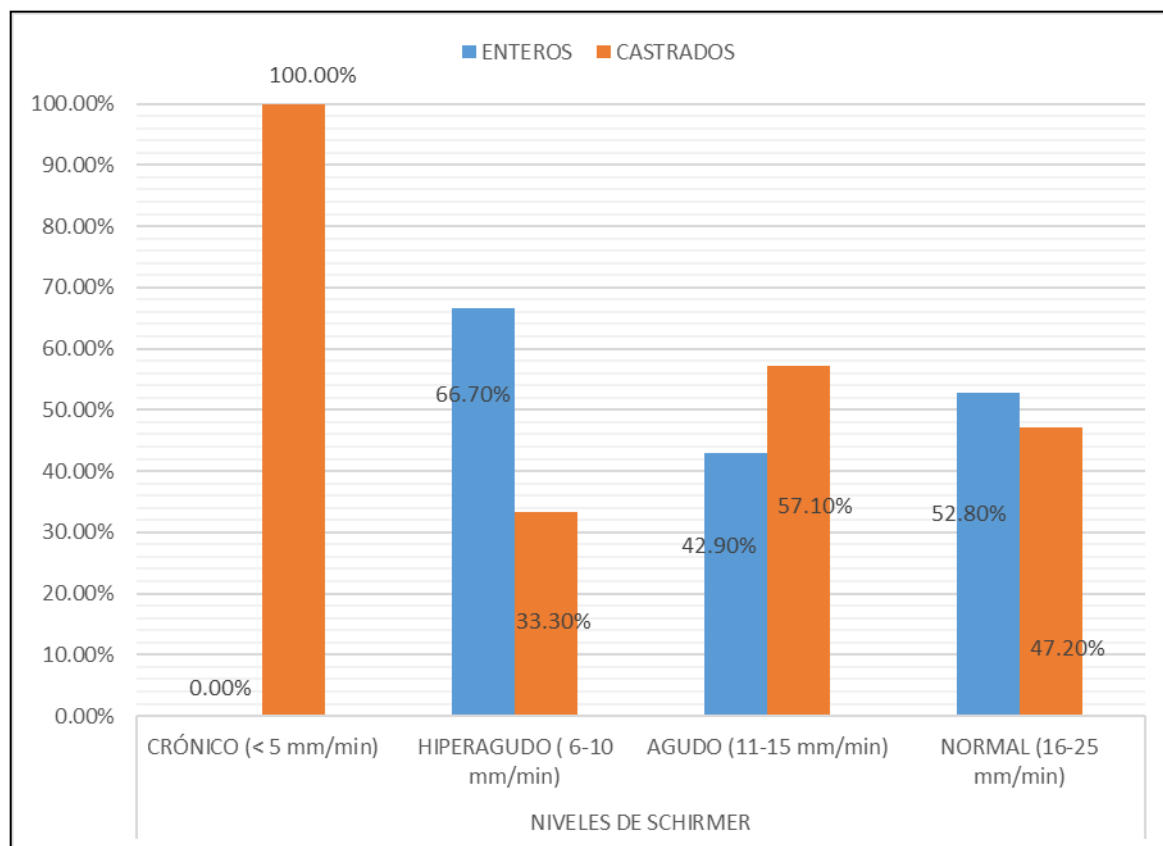


Fuente: La Autora

Tabla 4: Tabla cruzada de niveles en hembras según su condición sexual

Condición Sexual en Hembras	Categorías	CRÓNICO (< 5 mm/min)	HIPERAGUDO (5-10 mm/min)	AGUDO (10-14 mm/min)	NORMAL (15-25 mm/min)	TOTAL
ENTEROS	Recuento	0	2	3	19	24
	% dentro de Schirmer	0.0%	66.7%	42.9%	52.8%	50.0%
CASTRADOS	Recuento	2	1	4	17	24
	% dentro de Schirmer	100.0%	33.3%	57.1%	47.2%	50.0%
Total	Recuento	2	3	7	36	48
	% dentro de Schirmer	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: La Autora

Gráfico 14: Tabla cruzada de niveles de Schirmer en hembras según su condición sexual**Fuente:** La Autora

La prueba Chi-cuadrado realizada para determinar si existe relación de dependencia entre las categorías de Niveles de Schirmer y Condición Sexual de los animales muestra un valor de significación de 0.460; el cual es mayor a 0.05 y se establece que las categorías de las variables Niveles de Schirmer y la Condición Sexual en Hembras no están relacionadas.

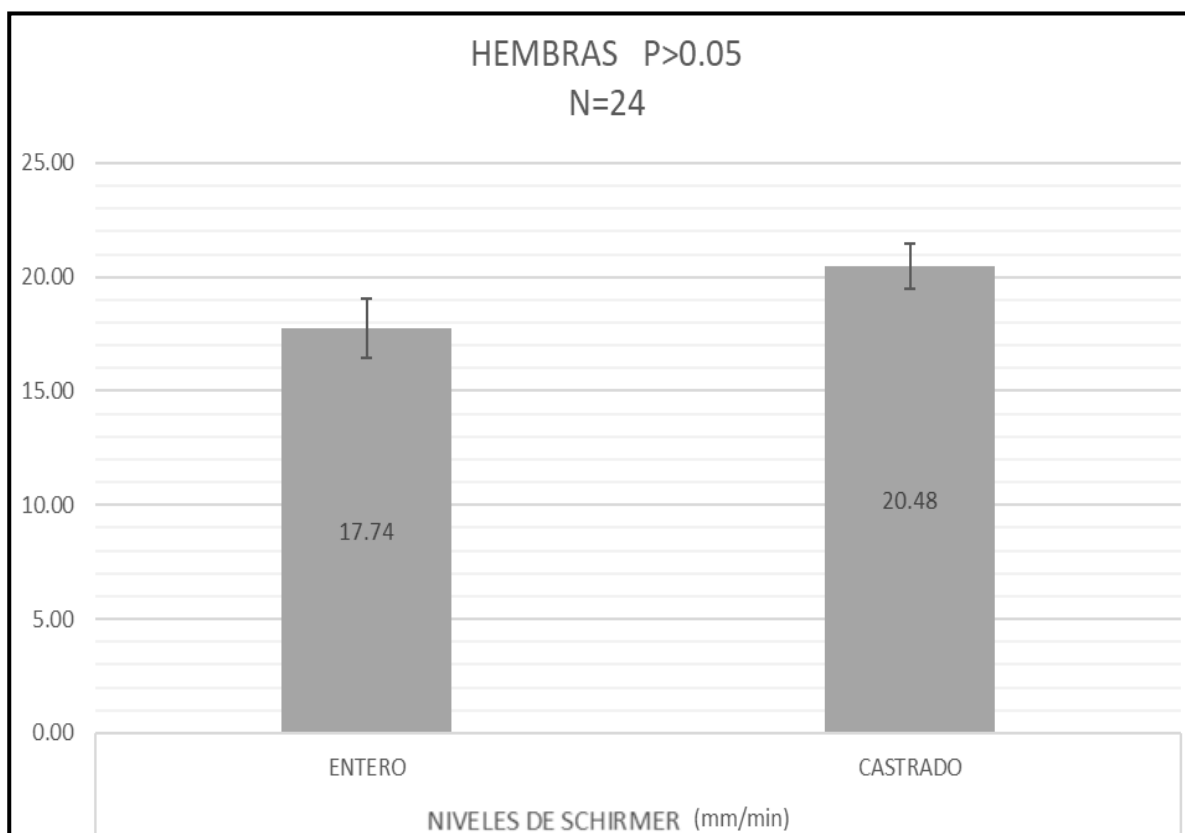
Tabla 5: Tabla de Chi-cuadrado

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.587a	3	0.460
Razón de verosimilitud	3.367	3	0.338
Asociación lineal por lineal	0.830	1	0.362
N de casos válidos	48		
a. 6 casillas (75.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .96.			

Fuente: La Autora

4.1.4. PACIENTES POR SEXO: HEMBRAS

Gráfico 15: Niveles de Shirmer (mm/min) en hembras según la condición sexual (enteros/castrados)

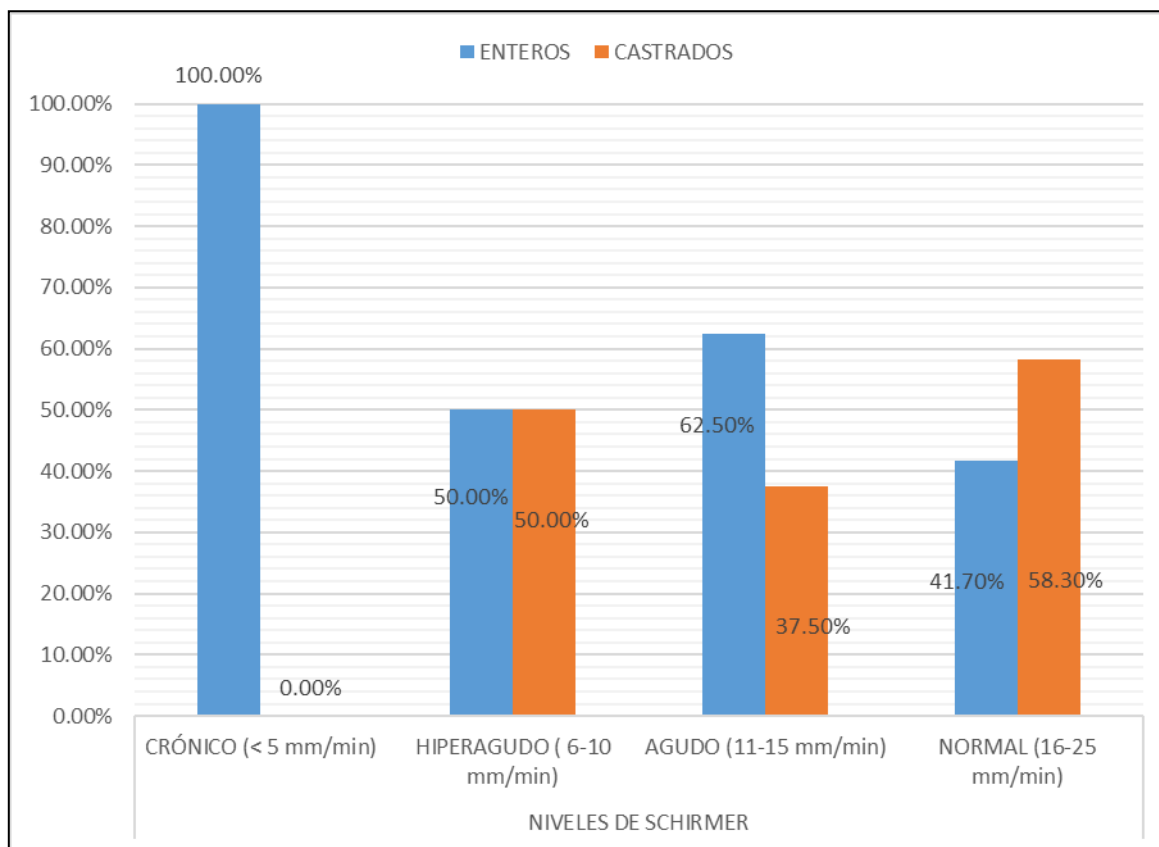


Fuente: La Autora

Tabla 6: Tabla cruzada de niveles de Schirmer en hembras según su condición sexual

Condición Sexual en Hembras	Categorías	CRÓNICO (< 5 mm/min)	HIPERAGUDO (5-10 mm/min)	AGUDO (10-14 mm/min)	NORMAL (15-25 mm/min)	TOTAL
ENTEROS	Recuento	2	1	5	15	23
	% dentro de Schirmer	100.00%	50.00%	62.50%	41.70%	47.90%
CASTRADOS	Recuento	0	1	3	21	25
	% dentro de Schirmer	0.00%	50.00%	37.50%	58.30%	52.10%
Total	Recuento	2	2	8	36	48
	% dentro de Schirmer	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

Fuente: La Autora

Gráfico 16: Tabla cruzada de niveles de Schirmer en hembras según su condición sexual

Fuente: La Autora

La prueba Chi-cuadrado realizada para determinar si existe relación de dependencia entre las categorías de Niveles de Schirmer y Condición Sexual de los animales muestra un valor de significación de 0.331; el cual es mayor a 0.05 y se establece que las categorías de las variables Niveles de Schirmer y la Condición Sexual en Hembras no están relacionadas.

Tabla 7: Tabla de Chi-cuadrado

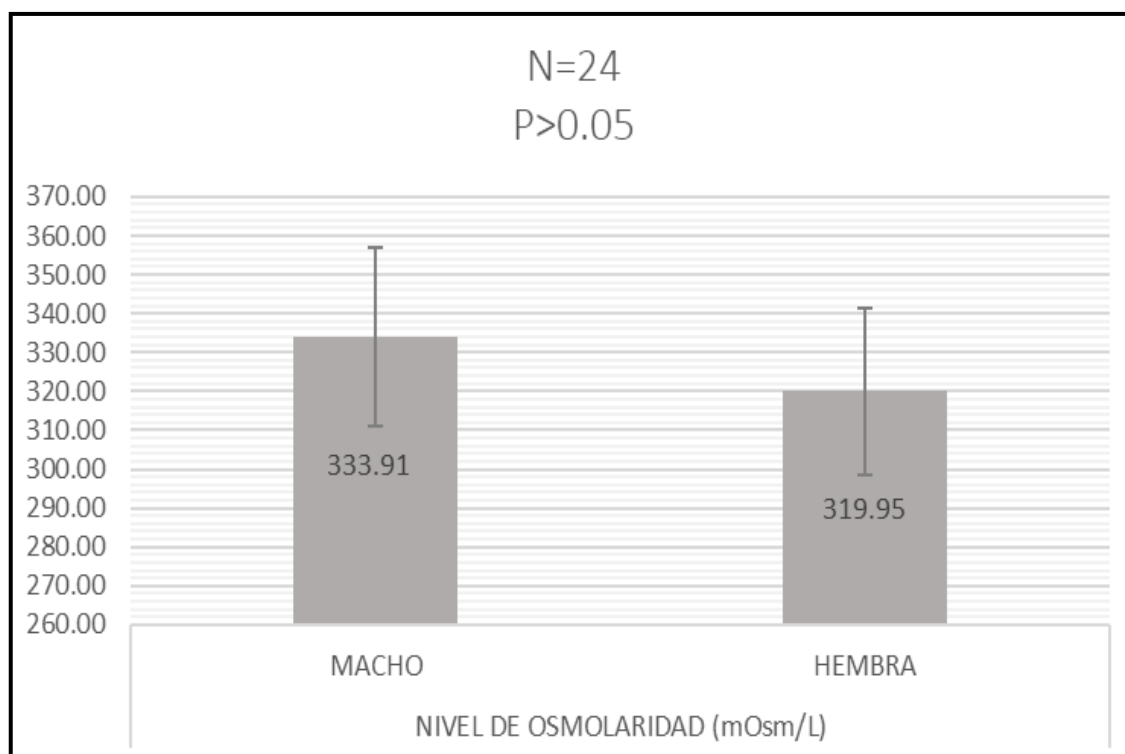
	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.423a	3	0.331
Razón de verosimilitud	4.199	3	0.241
Asociación lineal por lineal	2.756	1	0.097
N de casos válidos	48		
a. 6 casillas (75.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.96.			

Fuente: La Autora

4.2. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS PARA EL TEST DE OSMOLARIDAD

4.2.1. PACIENTES CON CONDICIÓN SEXUAL: ENTEROS

Gráfico 17: Niveles de Osmolaridad (mOsm/L) en animales enteros según el sexo (Machos/Hembras)

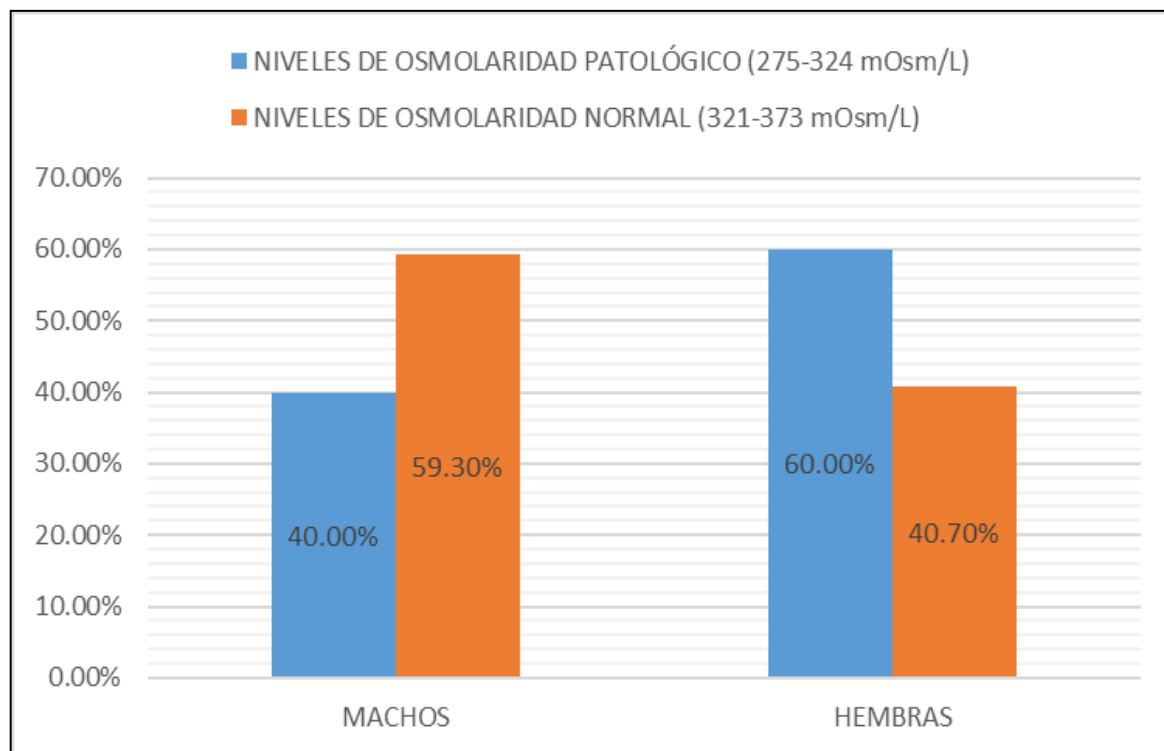


Fuente: La Autora

Tabla 8: Tabla cruzada de niveles de Osmolaridad por el sexo en animales enteros

Sexo en Enteros	Categorías	Nivel Patológico (275-324 mOsm/L)	Nivel Normal (321-373 mOsm/L)	Total
MACHOS	Recuento	8	16	24
	% dentro de Osmolaridad	40.00%	59.30%	51.10%
HEMBRAS	Recuento	12	11	23
	% dentro de Osmolaridad	60.00%	40.70%	48.90%
Total	Recuento	20	27	47
	% dentro de Osmolaridad	100.00%	100.00%	100.00%

Fuente: La Autora

Gráfico 18: Tabla cruzada de niveles de Osmolaridad por el sexo en animales enteros

Fuente: La Autora

La prueba Chi-cuadrado realizada para determinar si existe relación de dependencia entre las categorías de Niveles de Osmolaridad y el Sexo en los animales castrados muestra un valor de significación de 0.192; el cual es mayor a 0.05 y se establece que las categorías de las variables Niveles de Osmolaridad y el Sexo en los animales enteros no están relacionadas.

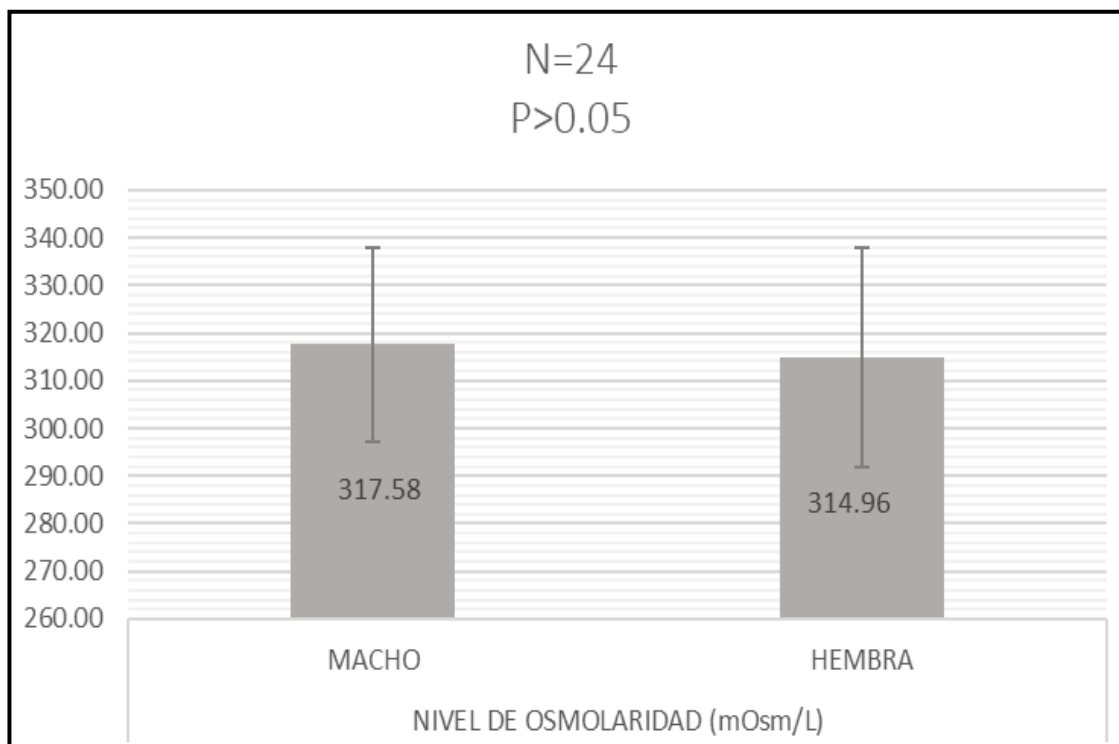
Tabla 9: Tabla de Chi-cuadrado

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.705a	1	0.192
Razón de verosimilitud	1.715	1	0.190
Asociación lineal por lineal	1.669	1	0.196
N de casos válidos	47		
a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9.79.			
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2			

Fuente: La Autora

4.2.2. PACIENTES CON CONDICIÓN SEXUAL: CASTRADOS

Gráfico 19: Niveles de Osmolaridad (mOsm/L) en animales castrados según el sexo (Machos/Hembras)

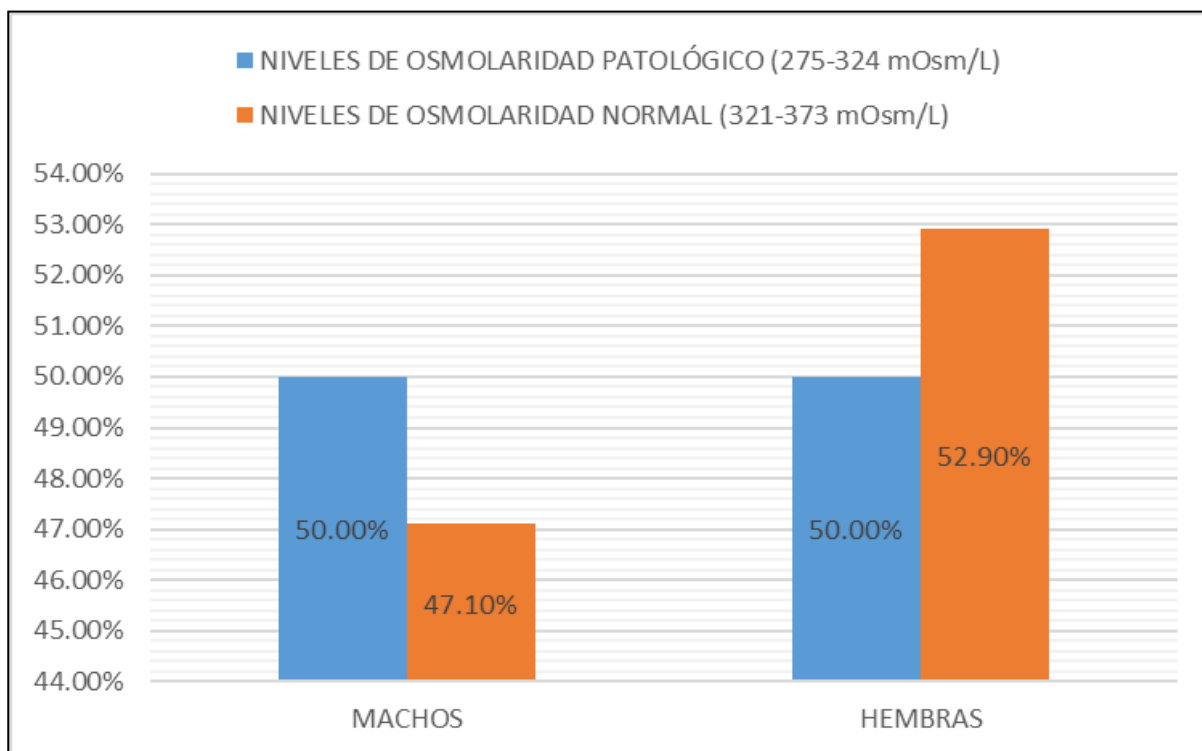


Fuente: La Autora

Tabla 10: Tabla cruzada de niveles de Osmolaridad por sexo en animales castrados

Por el Sexo en Castrados	Categorías	Nivel Patológico (275-324 mOsm/L)	Nivel Normal (321-373 mOsm/L)	Total
MACHOS	Recuento	16	8	24
	% dentro de Osmolaridad	50.00%	47.10%	49.00%
HEMBRAS	Recuento	16	9	25
	% dentro de Osmolaridad	50.00%	52.90%	51.00%
Total	Recuento	32	17	49
	% dentro de Osmolaridad	100.00%	100.00%	100.00%

Fuente: La Autora

Gráfico 20: Tabla cruzada de niveles de Osmolaridad por sexo en animales castrados

Fuente: La Autora

La prueba Chi-cuadrado realizada para determinar si existe relación de dependencia entre las categorías de Niveles de Osmolaridad y el Sexo en los animales castrados muestra un valor de significación de 0.845; el cual es mayor a 0.05 y se establece que las categorías de las variables Niveles de Osmolaridad y el Sexo en los animales castrados no están relacionadas.

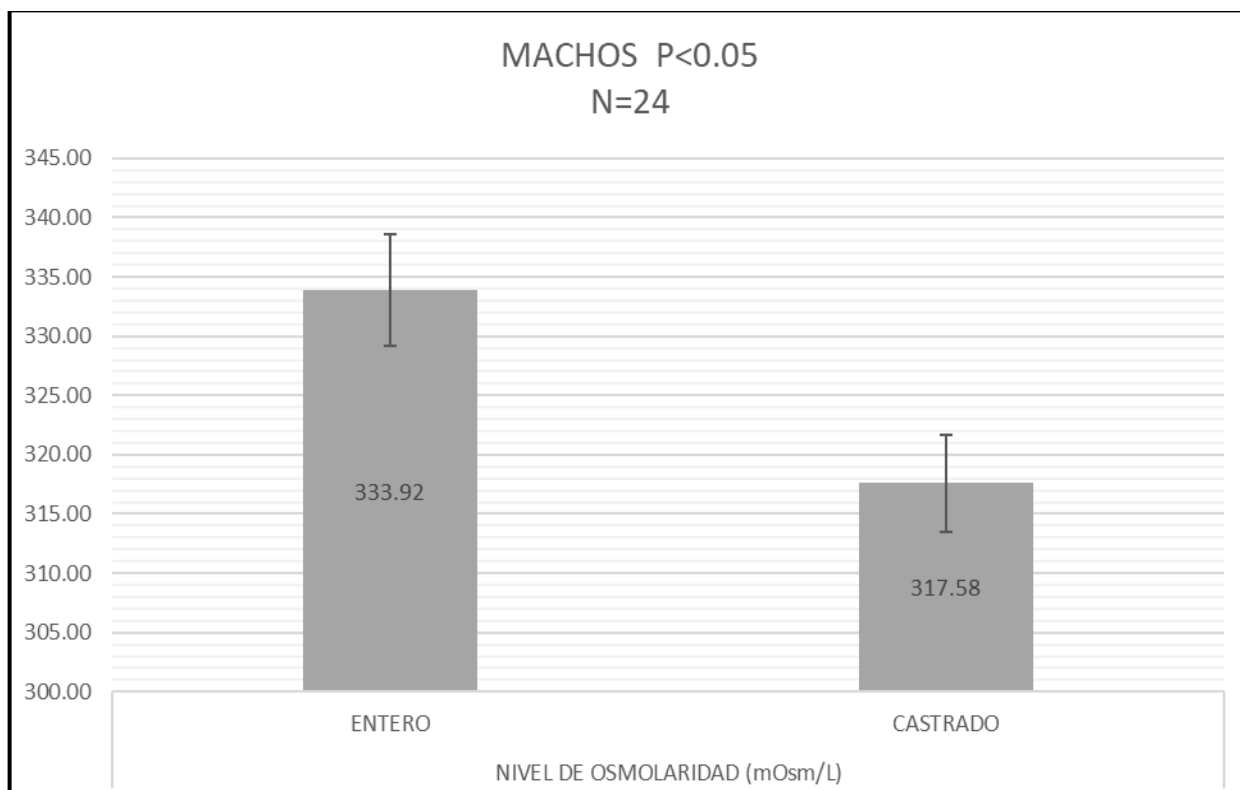
Tabla 11: Tabla de Chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0.038a	1	0.845
Razón de verosimilitud	0.038	1	0.845
Asociación lineal por lineal	0.038	1	0.846
N de casos válidos	48		
a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 8.33.			
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2			

Fuente: La Autora

4.2.3. PACIENTES POR SEXO: MACHOS

Gráfico 21: Niveles de Osmolaridad (mOsm/L) según la condición sexual (enteros/castrados) en machos,

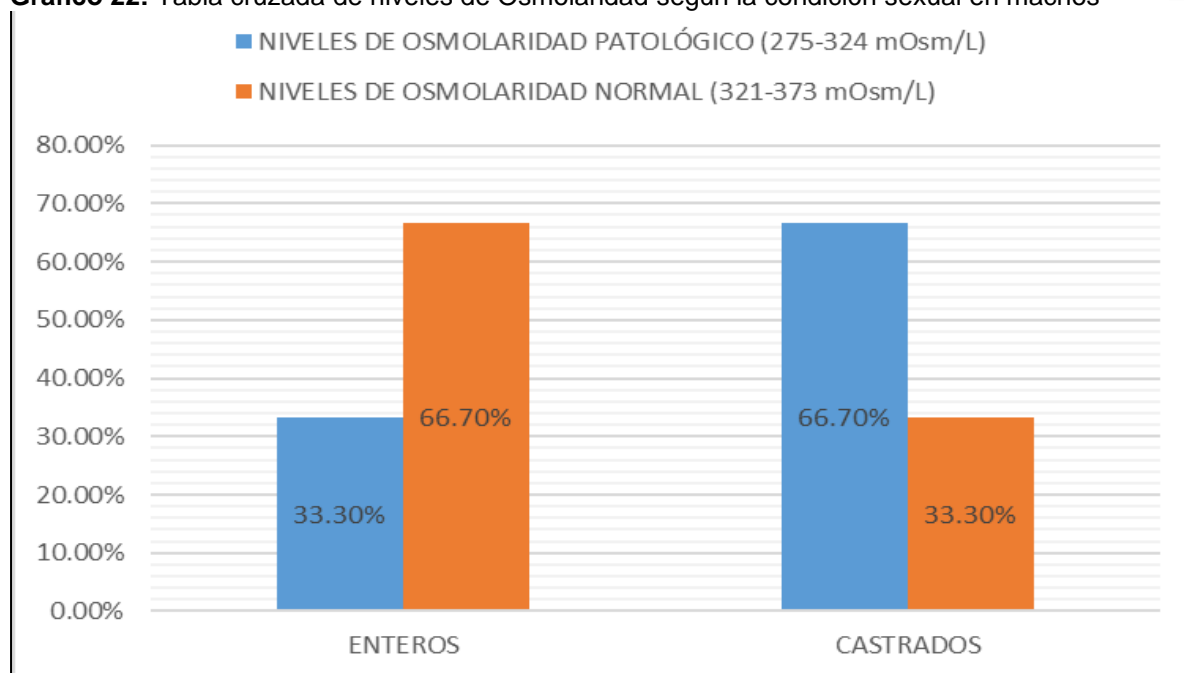


Fuente: La Autora

Tabla 12: Tabla cruzada de niveles de Osmolaridad según la condición sexual en machos

Condición Sexual en Machos	Categorías	Nivel Patológico (275-324 mOsm/L)	Nivel Normal (321-373 mOsm/L)	Total
Entero	Recuento	8	16	24
	% dentro de Osmolaridad	33.30%	66.70%	50.00%
Castrado	Recuento	16	8	24
	% dentro de Osmolaridad	66.70%	33.30%	50.00%
Total	Recuento	24	24	48
	% dentro de Osmolaridad	100.00%	100.00%	100.00%

Fuente: La Autora

Gráfico 22: Tabla cruzada de niveles de Osmolaridad según la condición sexual en machos

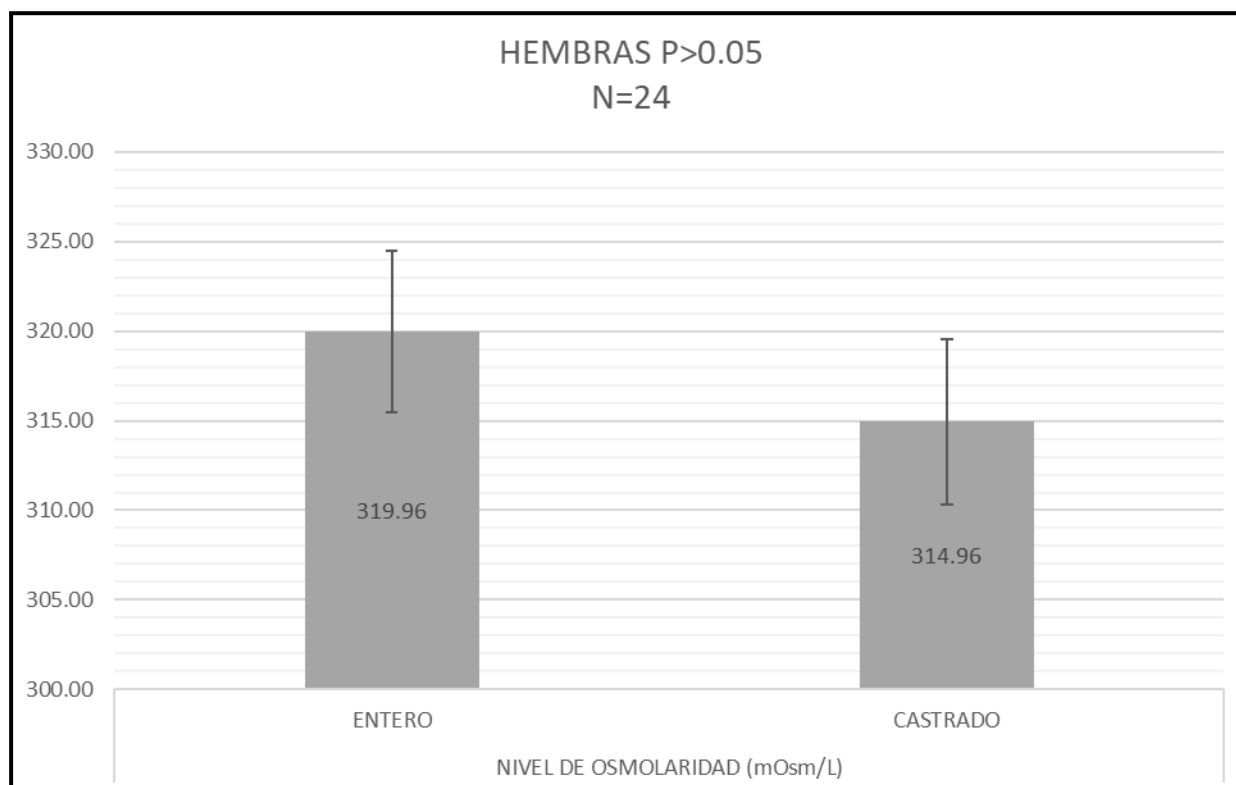
Fuente: La Autora

La prueba Chi-cuadrado realizada para determinar si existe relación de dependencia entre las categorías de Niveles de Osmolaridad y Condición Sexual de los animales muestra un valor de significación de 0.021; el cual es mayor a 0.05 y se establece que las categorías de las variables Niveles de Osmolaridad y la Condición Sexual en Machos están relacionadas.

Tabla 13: Tabla de Chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.333a	1	.021
Razón de verosimilitud	5.437	1	.020
Asociación lineal por lineal	5.222	1	0.411
N de casos válidos	48		
a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 12.00.			
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2			

Fuente: La Autora

Gráfico 23: Niveles de Osmolaridad (mOsm/L) en hembras según la condición sexual (enteros/castrados)

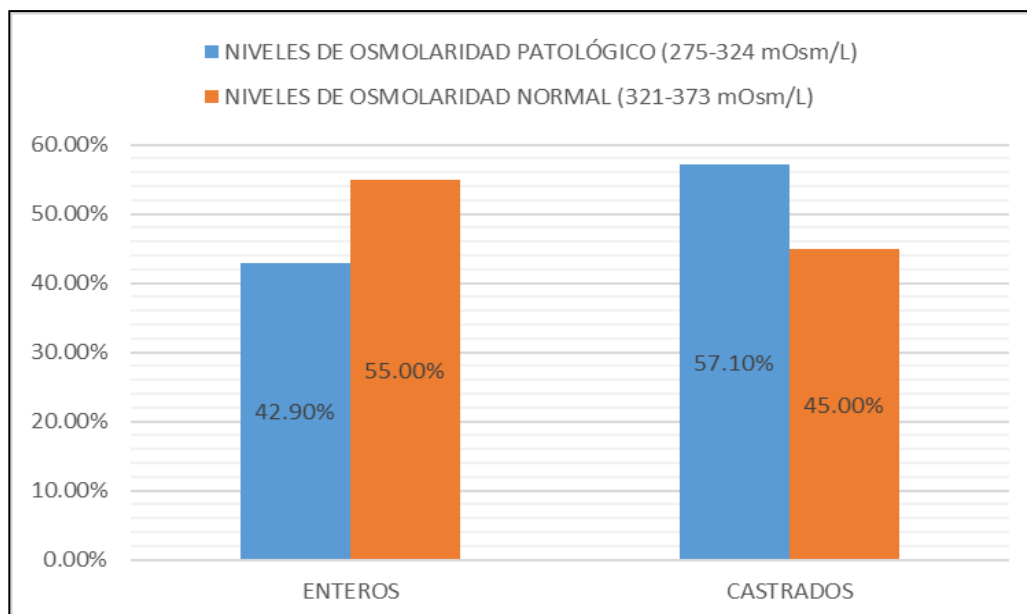
Fuente: La Autora

4.2.4. PACIENTES POR SEXO: HEMBRAS

Tabla 14: Tabla cruzada de niveles de Osmolaridad según la condición sexual

Condición Sexual en Hembras	Categorías	Nivel Patológico (275-324 mOsm/L)	Nivel Normal (321-373 mOsm/L)	Total
Entero	Recuento	12	11	23
	% dentro de Osmolaridad	42.90%	55.00%	47.90%
Castrado	Recuento	16	9	25
	% dentro de Osmolaridad	57.10%	45.00%	52.10%
Total	Recuento	28	20	48
	% dentro de Osmolaridad	100.00%	100.00%	100.00%

Fuente: La Autora

Gráfico 24: Tabla cruzada de niveles de Osmolaridad según la condición sexual

Fuente: La Autora

La prueba Chi-cuadrado realizada para determinar si existe relación de dependencia entre las categorías de Niveles de Osmolaridad y Condición Sexual de los animales muestra un valor de significación de 0.46; el cual es mayor a 0.05 y se establece que las categorías de las variables Niveles de Osmolaridad y la Condición Sexual en Hembras no están relacionadas.

Tabla 15: Tabla de Chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0.689a	1	0.406
Razón de verosimilitud	0.690	1	0.406
Asociación lineal por lineal	0.675	1	0.411
N de casos válidos	48		
a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9.58.			
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2			

Fuente: La Autora

4.3. RELACIÓN ENTRE TEST DE SCHIRMER Y OSMOLARIDAD

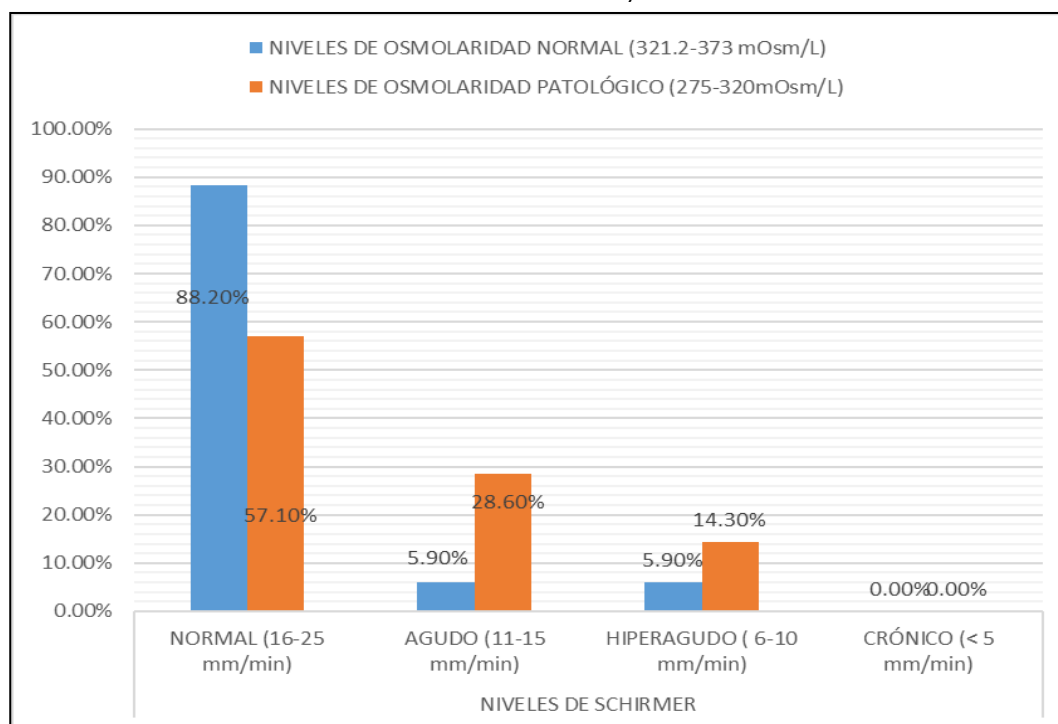
4.3.1. PACIENTES MACHOS CON CONDICIÓN SEXUAL: ENTEROS

Tabla 16: Tabla cruzada Niveles de Osmolaridad y Niveles de Schirmer

Nivel de Schirmer	Categorías	NORMAL (321-373 mOsm/L)	PATOLÓGICO (275-320mOsm/L)	Total
NORMAL (16-25 mm/min)	Recuento	15	4	19
	% dentro de Osmolaridad	88.20%	57.10%	79.20%
AGUDO (11-15 mm/min)	Recuento	1	2	3
	% dentro de Osmolaridad	5.90%	28.60%	12.50%
HIPERAGUDO (6-10 mm/min)	Recuento	1	1	2
	% dentro de Osmolaridad	5.90%	14.30%	8.30%
CRÓNICO (< 5 mm/min)	Recuento	0	0	0
	% dentro de Osmolaridad	0.0%	0.0%	0.0%
Total	Recuento	17	7	24
	% dentro de Osmolaridad	100.00%	100.00%	100.00%

Fuente: La Autora

Gráfico 25: Tabla cruzada Niveles de Osmolaridad y Niveles de Schirmer



Fuente: La Autora



La prueba Chi-cuadrado realizada para determinar si existe relación de dependencia entre las categorías de Niveles de Osmolaridad y Niveles de Schirmer de los animales muestra un valor de significación de 0.216; el cual es mayor a 0.05 y se establece que las categorías de las variables Niveles de Osmolaridad y los Niveles de Schirmer en Machos Enteros no están relacionadas.

Tabla 17: Tabla de Chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.068a	2	0.216
Razón de verosimilitud	2.826	2	0.243
Asociación lineal por lineal	1.986	1	0.159
N de casos válidos	24		
a. 6 casillas (75.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.38.			

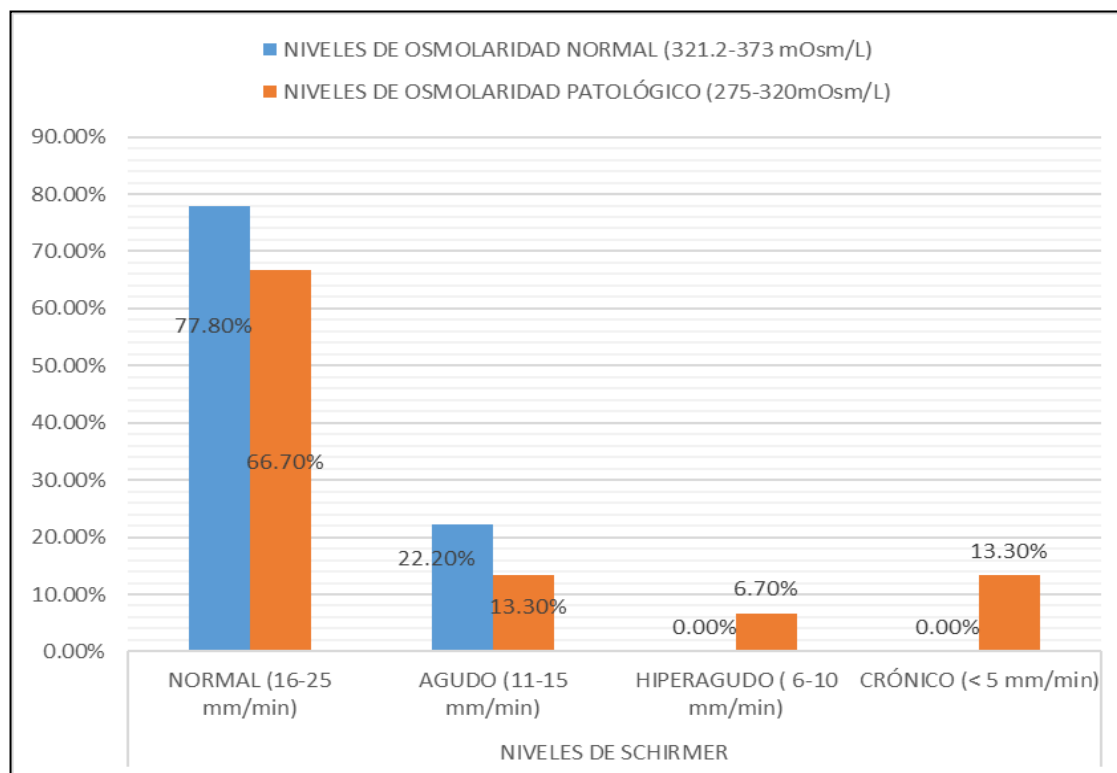
Fuente: La Autora

4.3.2. PACIENTES MACHOS CON CONDICIÓN SEXUAL: CASTRADOS

Tabla 18: Tabla cruzada Niveles de Osmolaridad y Niveles de Schirmer

Nivel de Schirmer	Categorías	NORMAL (321-373 mOsm/L)	PATOLÓGICO (275-320mOsm/L)	Total
NORMAL (16-25 mm/min)	Recuento	7	10	17
	% dentro de Osmolaridad	77.8%	66.7%	70.8%
AGUDO (11-15 mm/min)	Recuento	2	2	4
	% dentro de Osmolaridad	22.2%	13.3%	16.7%
HIPERAGUDO (6-10 mm/min)	Recuento	0	1	1
	% dentro de Osmolaridad	0.0%	6.7%	4.2%
CRÓNICO (< 5 mm/min)	Recuento	0	2	2
	% dentro de Osmolaridad	0.0%	13.3%	8.3%
Total	Recuento	9	15	24
	% dentro de Osmolaridad	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: La Autora

Gráfico 26: Tabla cruzada Niveles de Osmolaridad y Niveles de Schirmer

Fuente: La Autora

La prueba Chi-cuadrado realizada para determinar si existe relación de dependencia entre las categorías de Niveles de Osmolaridad y Niveles de Schirmer de los animales muestra un valor de significación de 0.539; el cual es mayor a 0.05 y se establece que las categorías de las variables Niveles de Osmolaridad y los Niveles de Schirmer en Machos Castrados no están relacionadas.

Tabla 19: Tabla de Chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.165a	3	0.539
Razón de verosimilitud	3.175	3	0.365
Asociación lineal por lineal	1.278	1	0.258
N de casos válidos	24		
a. 6 casillas (75.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.38.			

Fuente: La Autora



CAPITULO V: DISCUSIÓN

Según Sebbag et al., (2016), mencionan que en la prueba para medición de osmolaridad se obtuvieron resultados para perros sanos ($337,4 \pm 16$ mOsm/L) concordando con esta investigación valores similares por el sexo y condición sexual enteros de (333,91 mOsm/L) para machos y para hembras de (319,95 mOsm/L); pero para la condición sexual castrados en machos se presenta una variación (317,58 mOsm/L) donde podemos observar una reducción en la concentración de los solutos en la película lagrimal; mientras que para las hembras tenemos de (314, 96 mOsm/L).

La osmolaridad puede incrementarse ya sea por una producción reducida de lágrimas o por un aumento de la evaporación de las lágrimas, que reflejan una mayor concentración en electrolitos en la superficie ocular determinado por Barabino, Chen, & Dana, (2004); en esta investigación se encontró que para machos y hembras los valores están en rango de (275-324 mOsm/L), por lo tanto no se presenta un incremento en la osmolaridad sino una reducción y aún más notoria cuando se evalúa según la condición sexual en donde los machos presentan una disminución de 333,91 a 317,58 mOsm/L.

El Test de Schirmer es un método cuantitativo que permite dar una percepción de la producción lagrimal en el diagnóstico de QCS, pero según Sebbag et al., (2016), los niveles de Schirmer no brindan un diagnóstico seguro para ojo seco, puesto que al realizar el examen de osmolaridad se obtienen valores entre 275 y 320 mOsm/L, lo que concuerda con esta investigación puesto que no se presentó una hiperosmolaridad, ya que los niveles de solutos en lágrima se encontraron reducidos pero al contrastar con los niveles de Schirmer se encontraron dentro del rango normal (16-25 mm/min), por tanto no existe una correlación entre los niveles de Schirmer y Osmolaridad.



Los valores referentes de QCS por Sebbag et al, (2016), mencionan que son (306,2 mOsm /L), pero en esta investigación los perros enteros dentro del rango patológico el 40% corresponden a machos y el 60% hembras; estos valores cambiaron cuando se analizaron en perros castrados, en donde los machos incrementaron un 50% y las hembras 50%; por lo que podemos mencionar que en los machos castrados se vio elevada la tasa de perros con predisposición a una osmolaridad patológica.

El valor promedio de la producción lacrimal medida a través del Test de Schirmer según Moreno, Fernández, Chipayo, & Crespo (2009) fue de (16.4 ± 1.5 mm/min), lo que infiere con esta investigación puesto que existe una mayor diferencia según el sexo para los machos enteros que fue de ($20,25 \pm 1,01$ mm/min).

La QCS se encuentra asociada a una mayor liberación de mediadores inflamatorios tales como la interleucina (IL) -1, factor de necrosis tumoral (TNF) - α , IL-6 y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) según Truong (2014); cuya acción es mucho más marcada en las mujeres por la acción de la progesterona pero principalmente los estrógenos; en cambio en nuestro estudio la producción de testosterona si influyó en machos castrados.

En nuestro estudio se determinó la presencia de valores significativos en machos según su condición sexual y en la osmolaridad, pero la relación con la cantidad de producción lagrimal medido con el Test de Schirmer, no presentaron valores significativos, por lo que indirectamente las variables analizadas no presentan relación, pero según los estudios realizados por Versura et al., (2010), en el cual se evaluó la osmolaridad lagrimal, aclaramiento lagrimal, puntuación clínica, TFBUT, citología de raspado, prueba de Schirmer y estiometría corneal, dando como resultado una correlación fuerte entre el Test de Schirmer y la osmolaridad.



CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

Se concluye que los valores del test de Schirmer 1 y osmolaridad no están relacionados en el diagnóstico de QCS, pero si existe relación entre el sexo de los pacientes evaluados y su condición sexual al encontrar una variación de la osmolaridad en machos enteros y castrados.

No existe variación en el test de Schirmer 1 entre machos y hembras, enteros y castrados.

6.2 Recomendaciones.

1. Realizar estudios de osmolaridad de la película lagrimal en pacientes de diferentes razas para determinar valores estándares normales para cada región.
2. Tomar la medida de la osmolaridad en machos castrados antes que presenten signos clínicos de QCS o una baja producción de lágrimas en el Test de Schirmer 1, para determinar desde que tiempo de la castración comienzan a haber variaciones en la osmolaridad.



ANEXOS

Anexo 1. Modelo de la ficha clínica del reporte de la medición de la Osmolaridad de la película lagrimal precorneal y Test de Schirmer 1 (STT-1)

Fecha: Julio/ 2019	HISTORIA CLINICA: 1
Médico Veterinario: Gabriela Mejía F.	
Nombre paciente: Coco	Especie: Canina
Raza: Mestizo	Sexo: Macho
Edad: 2 años	
Estado Reproductivo: Entero	
Examen clínico Oftalmológico	
Test de Schirmer OD: 25 mm/min	OI: 20 mm/min
Osmolaridad OD: 340 mOsm/L	OI: 321 mOsm/L



Anexo 2. Hojas de resultados

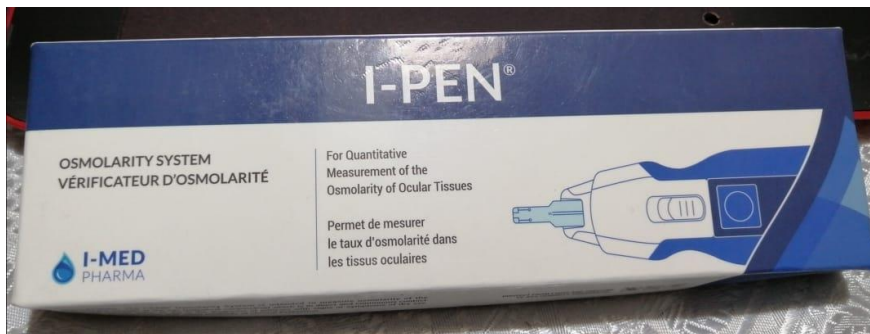
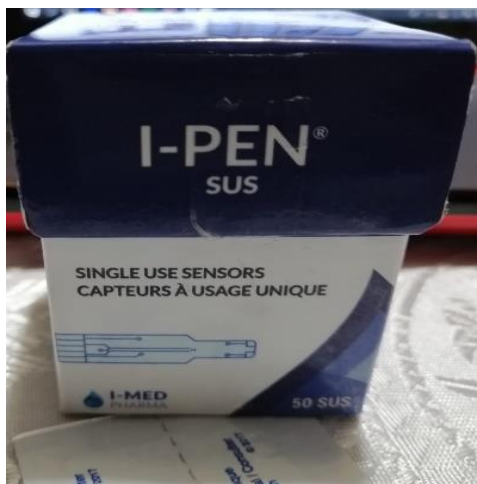
CONDICIÓN SEXUAL: ENTEROS

MACHOS ENTEROS	SCHIRMER		OSMOLARIDAD		EDAD
	OD	OI	OD	OI	
1	25	20	340	321	2
2	25	24	318	347	1
3	21	10	346	348	2
4	24	24	334	356	1
5	15	14	309	348	4
6	12	8	310	313	2
7	24	24	373	325	2
8	24	22	349	355	5
9	20	18	335	314	3
10	20	20	355	340	2
11	25	24	284	286	4
12	22	21	364	344	1
HEMBRAS CASTRADAS	OD	OI	OD	OI	
13	26	27	295	313	1
14	13	16	332	344	1
15	18	15	351	285	1
16	24	20	312	338	2
17	15	18	329	327	1
18	5	5	314	315	4
19	15	9	316	283	2
20	12	16	292	347	3
21	23	19	294	334	1
22	24	21	337	353	1
23	24	20	302	305	1
24	23	22	341	304	1



CONDICIÓN SEXUAL: CASTRADOS

MACHOS CASTRADOS	SCHIRMER		OSMOLARIDAD		EDAD
	OD	OI	OD	OI	
1	23	20	313	315	5
2	15	15	315	344	5
3	10	18	316	327	5
4	17	20	321	308	1
5	13	18	331	305	5
6	19	22	354	348	6
7	26	11	337	295	6
8	23	20	316	318	1
9	20	20	334	305	4
10	21	28	302	287	5
11	5	5	293	282	4
12	17	17	302	354	6
HEMBRAS CASTRADAS	OD	OI	OD	OI	
13	22	22	312	311	1
14	19	22	314	311	1
15	11	6	363	275	5
16	25	25	295	295	6
17	15	20	305	340	6
18	20	22	276	330	6
19	20	20	336	328	5
20	21	14	335	295	1
21	20	21	307	320	6
22	30	25	356	326	1
23	25	25	286	303	1
24	20	20	344	337	1

Anexo 3. Tear Osmolarity System I-PEN® (I-MED Pharma)**Anexo 4. Sensores de uso único SUS I-PEN® (I-MED Pharma)**

Anexo 5. Tirillas para Prueba de Schirmer



Anexo 6. Test de Schirmer 1 (STT-1) en perros machos y hembras no esterilizadas



Anexo 7. Osmolaridad en perros machos y hembras no esterilizadas



Anexo 8. Test de Schirmer 1 (STT-1) en perros machos y hembras esterilizadas



Anexo 9. Osmolaridad en perros machos y hembras esterilizadas





V. BIBLIOGRAFÍA

- Adelman, S., Oikawa, K., & Moller, R. (2019). *A BST R AC TS : T H E 49 T H A N N U A L S C I E N T I F I C M E E T I N G O F T H E*. 1-52. <https://doi.org/10.1111/vop.12631>
- Arnulfo, C. H., Gaitan, O., & Lizeth, A. (2017). *Queratoconjuntivitis seca en un canino . Reporte de un caso*. 1-9.
- Barabino, S., Chen, W., & Dana, M. R. (2004). *Tear film and ocular surface tests in animal models of dry eye: uses and limitations*. 79, 613-621. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2004.07.002>
- Barnett, K. (2006). *Diagnostic Atlas of Veterinary Ophthalmology*.
- Best, L. J., Hendrix, D. V. H., Acvo, D., Ward, D. A., & Acvo, D. (2014). *Diagnosis & Treatment of in Dogs*. (August), 16-23.
- Bron, A. J., Tiffany, J. M., Gouveia, S. M., Yokoi, N., & Voon, L. W. (2004). *Functional aspects of the tear film lipid layer*. 78, 347-360. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2003.09.019>
- Carolyn, B., Himebauch, N., & Renner, D. (2006). *Tear Breakup Dynamics: A Technique for Quantifying Tear Film Instability*. 83(1), 15-21.
- Carrington, S. D. (1987). *Polarized light biomicroscopic observations on the pre-corneal tear film . 1 . The normal tear film of the dog*.
- Chan, C. C., Borovik, A., Hofmann, I., Gulliver, E., & Rocha, G. (2018). *Validity and Reliability of a Novel Handheld Osmolarity System for Measurement of a National Institute of Standards Traceable Solution*. 0(0), 1-6.
- Chen, H., Yamabayashi, S., Ou, B., Tanaka, Y., & Ohno, S. (1997). *Structure and Composition of Rat Precorneal Tear Film A Study by an In Vivo Cryofixation*. 38(2), 381-387.
- Cooper, S., & Certvophthal, B. (2012). *Keratoconjunctivitis Sicca in the dog online*



CPD. 17(October), 37-41. <https://doi.org/10.1111/j.2044-3862.2012.00242.x>

- Córdoba, M. (2014). *Conociendo El Ojo Seco*. (613), 811-816.
- Crispin, S. (2005). *NOTES ON VETERINARY OPHTHALMOLOGY* (1ra ed.). England.
- Davidson, H. J., & Kuonen, V. J. (2004). *The tear film and ocular mucins*. 71-77.
- Eliza, D., Fabricio, D. A., Mamede, V., & Caso, R. D. E. (2004). *Iatrogenic keratoconjunctivitis sicca in a dog*. 921-924.
- Galera, P. (2016). *Ocular lubricants: what is the best choice? — REVIEW —*. 2055-2063.
- García, G., Elisser, Y., & Calderón, J. (1994). *Patologías Oftálmicas Asociadas a Alteraciones de los Componentes de la Película Precorneal*. 207-244.
- Garg, A. (2008). Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular: diagnóstico y tratamiento en xerodacriología. En 1ra. Buenos Aires.
- Gelatt, K. (2013). *Veterinary Ophthalmology* (5ta ed.).
- Gelatt, K., & Plummer, C. (2017). *Color Atlas of Veterinary Ophthalmology* (Second Edi).
- Gilger, B. C. (2010). *Diagnosis and Treatment of Corneal Disease in Small Animals*. 1ro, 29.
- Gould, D., Mclellan, G., & Gould, D. (2002). *Canine and Feline BSAVA Manual of Canine and Feline Third edition*. 2, 404.
- Hernández, M. (1994). *Endocrinología Fisiológica General*. 240-340.
- Kaswan, R., Pappas, C., Wall, K., & Hirsh, S. (1998). *SURVEY OF CANINE TEAR DEFICIENCY IN VETERINARY PRACTICE*. 931-939.
- Kloosterboer, A., Dermer, H. I., Galor, A., Kloosterboer, A., Isaac, H., & Galor, A.



- (2019). Expert Review of Ophthalmology Diagnostic tests in dry eye. *Expert Review of Ophthalmology*, 0(0), 1-10. <https://doi.org/10.1080/17469899.2019.1657833>
- Koning, E., & Liebich, G. (2011). *Anatomia Veterinaria - Köning TOMO 1.pdf* (pp. 29-71). pp. 29-71.
 - Leite, A. G. B., & Oliveira, D. (2013). *MORFOLOGIA DO SISTEMA OCULAR DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS*. 42-51.
 - Leiva, P. (2012). *Claves clínicas para el diagnóstico y tratamiento de las úlceras corneales en el perro*. 15-26.
 - Lemp, Ma. (1995). *Report of the National Eye Institute / Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes*. 221.
 - Lemp, Michael, Bron, A., Baudouin, C., Benítez, J., Castillo, D., Geffen, D., ... Sullivan, B. (2011). Tear Osmolarity in the Diagnosis and Management of Dry Eye Disease. *AJOPHT*, 151(5), 792-798.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.10.032>
 - Matheis, F. L., Walser-reinhardt, L., & Spiess, B. M. (2011). *Canine neurogenic Keratoconjunctivitis sicca: 11 cases (2006 – 2010)*. 1-3. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2011.00968.x>
 - Mayorga, M. (2009). *Estabilidad de la película lagrimal precorneal*. 7, 141-156.
 - Messmer, E. M., & Kampik, A. (2010). *Hyperosmolarity of the Tear Film in Dry Eye Syndrome*. 45, 129-138.
 - Miller, P. (2008). *Slatters Fundamentals Of Veterinary Ophthalmology* (4ta Ed). U.S.A.
 - Moore, C., McHugh, J., Thorne, J., & Phillips, T. (2001). *Effect of cyclosporine on conjunctival mucin in a canine keratoconjunctivitis sicca model*. 1ro, 1-10.
 - Moreno, J., Fernández, V., Chipayo, Y., & Crespo, A. (2009). *PATRONES REFERENCIALES DE PRODUCCIÓN LACRIMAL EN*. 20(2), 249-253.



- Robert, P., & Simon, P. (2009). *Small Animal Ophthalmology* (4ta ed.). Philadelphia.
- Sebbag, L., Park, S. A., Kass, P. H., Maggs, D. J., Attar, M., & Murphy, C. J. (2016). *Assessment of tear film osmolarity using the TearLab TM osmometer in normal dogs and dogs with keratoconjunctivitis sicca.* 1-8. <https://doi.org/10.1111/vop.12436>
- Sisson, S., & Grossman, J. (2001). *Anatomia Veterinaria Sisson y Grossman II.pdf* (pp. 1612-1628). pp. 1612-1628. Barcelona.
- Stahl, U., Willcox, M., & Fiona, S. (2012). *Osmolality and tear film dynamics.* (January), 3-11. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2011.00634.x>
- Sullivan, D. A. (2004). the Lacrimal Gland , and Aqueous-Deficient Dry Eye. *The Ocular Surface*, 2(2), 92-123. [https://doi.org/10.1016/S1542-0124\(12\)70147-7](https://doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70147-7)
- Suzuki, M., Massingale, M. L., Ye, F., Godbold, J., Elfassy, T., Vallabhajosyula, M., & Asbell, P. A. (2010). *Tear Osmolarity as a Biomarker for Dry Eye Disease Severity AND.* 51(9), 4557-4561. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4596>
- Tardón, R. (2016). *Entendiendo una Córnea Vascularizada Manual Práctico para la Clínica Diaria* (1ra Ed). Mexico.
- Tomlinson, A., Khanal, S., Ramaesh, K., Diaper, C., & Mcfadyen, A. (2006). *Tear Film Osmolarity: Determination of a Referent for.* 47(10), 4-10. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-1504>
- Truong, S. (2014). *Sex hormones and the dry eye.* 1-13. <https://doi.org/10.1111/cxo.12147>
- Turner, S. (2010). *Oftalmología de Pequeñas Especies.*
- Versura, P., Profazio, V., & Campos, E. C. (2010). *Performance of Tear Osmolarity Compared to Previous Diagnostic Tests for Dry Eye Diseases.* 35(7), 553-564. <https://doi.org/10.3109/02713683.2010.484557>



- Williams, D, & Buckingham, A. (2017). *Measurement of tear osmolarity in the canine eye: a new diagnostic tool for canine keratoconjunctivitis sicca ? Measurement of tear osmolarity in the canine eye : a new diagnostic tool for canine keratoconjunctivitis sicca ?* (September), 12.
- Williams, David. (2008). *Immunopathogenesis of Keratoconjunctivitis Sicca in the Dog*. 38, 251-268. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.12.002>
- Yokoi, N., Komuro, A., & Maruyama, K. (2004). *New Instruments for Dry Eye Diagnosis*. 63-70. <https://doi.org/10.1080/08820530590931124>